FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE
1973

THESE

N° 109

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Sofia LARGUECHE

Née le 8 novembre 1942 à MAHARES' (TUNISIE)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LES ASPECTS ACTUELS DE LA TUBERCULOSE CONGENITALE

(à propos de 4 observations)

Président : M. GERBEAUX, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

FACULTE DE MEDECINE
SAINT-ANTOINE
UNIVERSITE PARIS VI

ANNEE
1973

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Sofia LARGUECHE

Née le 8 novembre 1942 à MAHARES (TUNISIE)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE. . . . . .

LES ASPECTS ACTUELS DE LA TUBERCULOSE CONGENITALE

(à propos de 4 observations)

Président : M. GERBEAUX, Professeur

EDITIONS MEDICALES EM ET UNIVERSITAIRES

40, rue Pascal - PARIS XIIIe

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mon Père, le Docteur LARGUECHE,

qui sera toujours pour moi, le meilleur exemple de dévouement et de désintéressement.

A ma Mère,

qui a toujours su m'apporter affection, soutien et encouragements.

A Sahby,

A Skender,

A Mohamed,

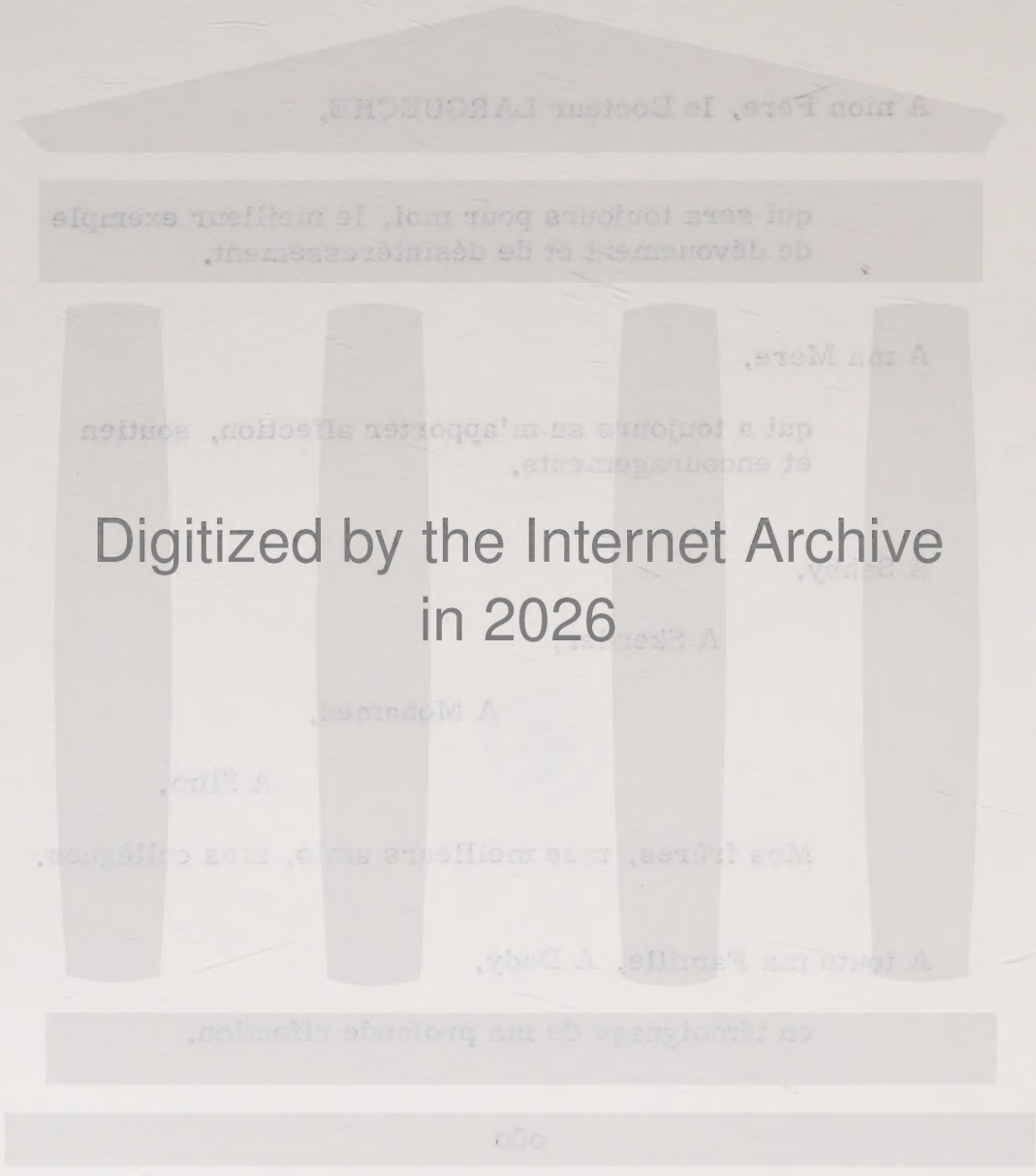
A Slim,

Mes frères, mes meilleurs amis, mes collègues.

A toute ma Famille, A Dady,

en témoignage de ma profonde affection.

o0o



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542715_0019

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur J. GERBEAUX

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous le remercions de son bienveillant accueil, et nous le prions de bien vouloir trouver ici, l'expression de notre respectueuse gratitude.

o0o

A Monsieur le Docteur J. COUVREUR

Assistant des Hôpitaux de Paris.

Il nous a inspiré ce travail et nous a guidé dans son élaboration.

Qu'il soit assuré de toute notre reconnaissance.

o0o

Nous tenons à remercier tout particulièrement

Les Docteurs :

AICARDI
COUVREUR
GERBEAUX
TOURNIER
GAULTIER

Ils ont eu l'obligeance de nous confier leurs observations.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre vive gratitude.

o0o

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur A. SICARD
Monsieur le Professeur G. BROUET
Monsieur le Professeur S. THIEFFRY
Monsieur le Professeur A. MEYER
Monsieur le Professeur F. COSTE
Monsieur le Professeur P. CASTAIGNE
Monsieur le Professeur P. MOLLARET
Monsieur le Professeur R. DEGOS
Monsieur le Professeur R. HENRION
Monsieur le Professeur S. DELAY
Monsieur le Professeur P. ABOULKER
Monsieur le Professeur G. MATHE
Monsieur le Professeur P. CERNEA
Monsieur le Professeur J. MARIE
Monsieur le Professeur B. HAMZA
Monsieur le Docteur M. HAMZA
Monsieur le Professeur J. GERBEAUX
Monsieur le Professeur D. ALAGILLE
Monsieur le Professeur P. ROYER

Avec toute notre reconnaissance pour l'exemple et le riche enseignement qu'ils nous ont donnés.

o0o

A tous mes Collègues,

A toutes mes Amies,

de l'Institut National de Santé de l'Enfance de TUNIS.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon profond attachement.

o0o

INTRODUCTION

La tuberculose congénitale n'a été isolée du tableau d'ensemble de la tuberculose du nourrisson, qu'en 1935.

Le premier cas guéri a été rapporté par Ed. Lesné en 1949. On compte actuellement environ 300 cas connus de la maladie, dans la littérature mondiale, dont 40, seulement, ont survécu, depuis le début de la chimiothérapie anti-tuberculeuse.

La gravité de cette forme de tuberculose, la difficulté du diagnostic, la rareté de la guérison, imposent une réévaluation de dépistage et du traitement de cette foetopathie.

Au cours de notre séjour dans le Service du Professeur Gerbeaux, à l'Hôpital Trousseau, nous avons eu l'occasion d'observer 3 cas de foetopathie tuberculeuse guéris, auxquels nous avons joint, une observation d'allure trompeuse et d'évolution défavorable, qui nous a été obligemment fournie par le Docteur AICARDI (Service du Professeur Thieffry).

Ces quatre observations constituent la base de notre travail. Il n'est pas de notre propos de reprendre ici, l'ensemble du problème de la tuberculose congénitale. Nous nous sommes penchés essentiellement sur les observations suivies depuis l'ère de la chimiothérapie, pour tenter d'analyser les causes de succès et d'échec du traitement, pour examiner aussi certaines particularités cliniques qui nous ont semblé d'importance, et

utiliser les faits observés, pour la compréhension physiopathologique de la maladie.

Nous envisagerons successivement :

- Un rappel historique
- Le détail de nos observations personnelles
- Le rappel d'une série d'observations, recueillies dans la littérature, et sélectionnées, parce que, suffisamment documentées en ce qui concerne le traitement
- Un rappel du tableau clinique de la tuberculose congénitale
- Les éléments de la maladie maternelle
- La physiopathologie : le mécanisme de la contamination et l'évolution de la maladie foetale et néonatale
- Le traitement et le pronostic.

o0o

CHAPITRE I

RAPPEL HISTORIQUE

En 1863, a lieu la découverte fondamentale de Villemin, sur la contagiosité de la tuberculose et l'on considéra qu'il suffisait d'isoler immédiatement et rigoureusement, un nouveau-né, de tout contage familial et plus particulièrement d'une mère tuberculeuse, pour le protéger contre toute tuberculose néonatale. Les résultats obtenus par l'Oeuvre Grancher, et par l'Oeuvre du Placement des Tout Petits, démontrent bien la valeur de cette règle.

Cependant, il est de rares cas, où la maladie se développe ; ce sont ces cas, qui figurent, la tuberculose congénitale.

En 1873, CHARRIN, en rapporte la première observation : "un enfant naît prématurément à 7 mois 1/2 d'une mère tuberculeuse et meurt le troisième jour. Les lésions tuberculeuses prédominent à l'abdomen, alors que les lésions pulmonaires sont relativement discrètes".

En 1914, PEHU et CHALIER en relèvent 51 cas authentiques.

C'est pourtant, BEITZKE (4) qui le premier, en 1935, définit les limites de la maladie. Il énonce des critères qui restent toujours valables, pour poser le diagnostic, de tuberculose congénitale :

- lésion tuberculeuse du placenta
- existence d'un complexe tuberculeux primaire au niveau du foie ou d'un autre organe, l'existence du complexe primaire hépatique étant une preuve formelle.

- exclusion d'une infection extra-utérine, postnatale.

En l'absence de complexe hépatique, l'affection ne peut être considérée comme congénitale que dans les cas suivants :

- si les lésions tuberculeuses sont constatées chez le foetus, soit à la naissance, soit dans les jours qui suivent
- et en cas de survie, de plus de quelques jours, si on a pu éliminer, toute possibilité d'infection extra-utérine.

Ces critères ont été adoptés, et, par la suite, plusieurs auteurs, à propos d'un ou de plusieurs cas personnels, ont colligé les observations de la littérature mondiale.

C'est ainsi, qu'en 1950 AMICK (1) rapporte 124 cas de tuberculose congénitale, dont 9 seulement dans la littérature américaine. Corner et Brown (10) en 1955, relèvent 133 cas dont 12 seulement dans les Iles Britanniques.

En 1963 Jentgens (28) compte 250 cas, et en 1970 Grun (26) collige 300 cas.

La tuberculose congénitale fut longtemps considérée comme mortelle. Les possibilités de guérison commencent avec la découverte de la Streptomycine. En 1949, LESNE (40) rapporte le premier cas de guérison, suivi par MARTROU (44), AMICK (1) et SMEENK (58) en 1950. Plus tard, les progrès des moyens thérapeutiques et la découverte de nouveaux antituberculeux améliorent le pronostic.

En 1968 MARTIN (43) dénombre une vingtaine de guérisons, sur 250 cas rapportés dans la littérature et VAILLAUD (32) 35 guérisons.

La fréquence de la tuberculose congénitale reste difficile à évaluer, mais elle est très faible. Un fait est certain, il existe encore beaucoup de

mères tuberculeuses et l'on voit peu de tuberculoses congénitales. Il faut citer les travaux de trois auteurs qui se sont penchés sur ce problème. Sur 100 cas de mères tuberculeuses enceintes, BLACKALL (6) a trouvé 6 enfants suspects de contamination dont 3 confirmés. RAIMONDI (49) qui suivit 737 femmes tuberculeuses, dont 132 gravement atteintes, relève 11 cas et SEEGERS (57), aucun cas, sur environ 4000 femmes suivies.

La tuberculose congénitale existe, mais c'est une affection rare.

oOo

CHAPITRE II

DETAIL DE NOS OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION N° 1

Christine G... entre à l'Hôpital Trousseau le 10 Octobre 1971, pour des épisodes fébriles et une infection urinaire, résistant à l'antibiothérapie prescrite en ville.

Le père et la mère n'ont aucun antécédent pathologique particulier.

Une première enfant de 2 ans se porte bien.

L'enfant, né, d'une deuxième grossesse, est décédé à l'âge de 1 mois 1/2, à la suite d'une deshydratation aiguë, avec diarrhée et vomissements. A l'autopsie, on retrouve des lésions pulmonaires du sommet droit qui permettent de conclure à une fausse route alimentaire.

La troisième grossesse qui a donné naissance à Christine, s'est déroulée normalement. L'accouchement a lieu à terme le 10 Août 1971. L'enfant crie immédiatement et pèse 3250 g. Le placenta n'a pas été particulièrement examiné. L'enfant a reçu un allaitement artificiel. Elle n'a subi aucune vaccination.

Jusqu'au 22 Septembre elle se porte bien. Au 40ème jour elle commence à présenter des poussées fébriles avec des épisodes infectieux pulmonaires traités sans grand succès, par des Cyclines, de la Pénicilline et de la Streptomycine.

Devant la persistance de la fièvre, son médecin traitant, demande un examen cytobactériologique des urines : il existe une pyurie avec présence d'un protéus. L'enfant est hospitalisée.

A son entrée dans le Service du Professeur Gerbeaux, Christine est âgée de 2 mois 1/2 et pèse 4090 g. Elle est fébrile, a le teint gris et le cri plaintif. Elle présente un battement des ailes du nez, une dyspnée à type de polypnée, un tirage sous-diaphragmatique et intercostal. La cyanose demeure discrète. Il existe une tachycardie. L'auscultation pulmonaire ne révèle aucun signe. Il existe une hépatomégalie de 8 cm et une splénomégalie.

Le reste de l'examen est négatif, en particulier il n'y a pas de raideur méningée, ni de polyadénopathies superficielles. L'état cutané est normal, de même que l'examen otorhinolaryngologique.

La numération globulaire compte 3.760.000 globules rouges et 20.900 leucocytes dont 70 % de polynucléaires neutrophiles.

Les radiographies pulmonaires montrent une grisaille diffuse, étendue aux deux champs pulmonaires avec des nodules mal limités d'aspect miliaire. Les diagnostics évoqués devant ce tableau sont ceux de Pneumonie Interstitielle, de Pneumonie Bactérienne liée à une infection urinaire ou de Tuberculose.

Les tests tuberculiniques éffectués à l'entrée (cuti réaction et intradermoréaction à 10 unités) se révèlent positifs.

Les tubages gastriques montrent à l'examen direct la présence de mycobactéries humaines : "Souche de bacilles acido-alcoolo-résistant, ayant les caractères morphologiques biochimiques et culturaux d'un bacille tuberculeux humain, sensible à tous les antibacillaires".

Il n'y a plus de doute diagnostique, et l'enfant est mise dès lors au traitement antituberculeux.

Streptomycine	0, 05 g/kg/j
Rimifon	0, 020g/kg/j
Ethambutol	0, 015g/kg/j
P.A.S.	
Cortancyl	2 mg /kg/j.

Par ailleurs un bilan de la diffusion de l'infection est entrepris. Le fond d'oeil, l'examen du liquide céphalorachidien, l'électroencéphalogramme, ne révèlent aucune atteinte neuroméningée.

La recherche des bacilles de Koch à l'examen direct et après culture est négative dans les urines.

La recherche d'un contage dans l'entourage ne retrouve rien, et en particulier, pas de tuberculose pulmonaire.

Nous soulevons alors l'hypothèse d'une tuberculose congénitale et nous demandons un examen gynécologique et une biopsie de l'endomètre chez la mère. L'histologie du fragment prélevé ne montre rien de particulier. Il n'y a pas eu de mise en culture ni d'inoculation au cobaye.

Cependant, 3 semaines après cette biopsie, la mère qui était en bonne santé apparente jusque là, est hospitalisée dans un service de chirurgie pour un syndrome appendiculaire subaigü. Lors de l'intervention, le Docteur MUCCHIELI trouve une ascite de faible abondance, des granulations péritonéales dans la fosse iliaque droite, et des lésions annexielles, ensemble hautement évocateur d'une tuberculose. La malade est d'emblée mise au traitement antituberculeux, avant tout résultat d'examen du liquide d'ascite prélevé.

En résumé, il s'agit dans notre observation d'une enfant née à terme, d'une mère en pleine santé apparente, sans aucun antécédent tuberculeux connu.

L'enfant paraît normale à la naissance, mais au 40ème jour se produit un épisode pulmonaire aigü avec hyperthermie qui ne régresse pas sous

antibiothérapie. L'évolution est ensuite assez trompeuse, peut être masquée par des mesures thérapeutiques intempestives. L'enfant est, en effet, traitée pendant 15 jours par de la Streptomycine, puis soupçonnée d'une infection urinaire, elle est hospitalisée.

C'est l'aspect de la radiographie pulmonaire qui permit d'évoquer le diagnostic de tuberculose, corroboré par la positivité des réactions tuberculiniques et des bacilloscopies.

L'enfant est traitée avec succès.

Il n'a pas été possible de faire la preuve formelle d'une tuberculose génitale chez la mère. Cependant l'absence de tuberculose pulmonaire dans l'entourage de l'enfant, la précocité de sa maladie, et la constatation de lésions péritonéales et annexielles très évocatrices de tuberculose, 21 jours après une biopsie de l'endomètre chez la mère, permettent de soutenir la grande vraisemblance du diagnostic de tuberculose congénitale.

oOo

OBSERVATION N° 2

Samuel B... entre dans le Service du Professeur Gerbeaux, le 20 Avril 1972, adressé par l'Hôpital d'Orléans.

La grossesse qui a donné naissance à cet enfant, a été marquée, au 4ème mois, par un syndrome infectieux, avec fébricule, anorexie, amaigrissement et des vomissements. Plusieurs examens, faits alors, restent sans résultats, notamment deux radiographies pulmonaires qui s'avèrent normales. Les signes cliniques persistent et une nouvelle radiographie, faite au 8ème mois, montre l'image caractéristique d'une miliaire tuberculeuse. De plus, on retrouve des Bacilles de Koch, dans les urines, après

culture. La mère est dès lors traitée par une chimiothérapie antituberculeuse triple, 14 jours avant l'accouchement.

L'accouchement a lieu le 12 Février 1972, au terme de 8 mois 1/2, et se passe normalement. L'enfant crie immédiatement. Il pèse 2750 g et semble indemne. Il est séparé de sa mère dès sa naissance, et placé sous simple surveillance, dans le Service de Pédiatrie de l'Hôpital d'Orléans.

Le placenta n'a pas été examiné de façon particulière. Et une biopsie de l'endomètre, faite quelques jours après l'accouchement, n'a pas montré de lésions tuberculeuses.

Au 16ème jour, l'enfant a de la fièvre et son état général s'altère. Au 29ème jour, il présente une dyspnée à type de polypnée avec une cyanose importante. Une radiographie pulmonaire montre des opacités diffuses dans les deux champs pulmonaires de type "bronchopneumonie" et une opacité interbronchique droite évoquant une image d'adénopathie.

La numération globulaire compte 4.510.000 globules rouges, 11.600 globules blancs dont 54 % de polynucléaires neutrophiles, et 270.000 plaquettes.

Les tubages gastriques ramènent de nombreux Bacilles de Koch.

Le diagnostic de tuberculose congénitale est sûr. L'enfant est mis au traitement antituberculeux : Isoniazide 60 mg/jour par voie orale, Streptomycine 0,15 g/jour et Ethambutol 60 mg/jour, et transféré dans le Service de Réanimation d'Orléans, dans un état extrêmement préoccupant, de détresse respiratoire aiguë.

L'enfant est ventilé par R.P.R. pendant 14 jours. Il n'y a pas d'amélioration des clichés pulmonaires. La courbe pondérale est stationnaire. A l'extubation, l'enfant présente des états de suffocation avec cyanose. Il est alors adressé dans le Service du Professeur Gerbeaux.

A son admission, l'enfant est très hypotrophique. On note une discrète cyanose des extrémités et péribuccale. Il existe une dyspnée et un tirage épigastrique et intercostal. A l'auscultation, on perçoit quelques râles sous-crépitants dans les deux champs pulmonaires. Il y a une hépatomégalie ferme et une splénomégalie. Le reste de l'examen est normal, notamment, le liquide céphalorachidien, le fond d'oeil et l'E.E.G. Il n'y a pas de nodules cutanés. Les épididymes sont normaux.

La radiographie pulmonaire montre une opacité du sommet droit. Le reste du parenchyme pulmonaire est le siège d'une grisaille en "tempête de neige" qui efface aussi bien, les contours du coeur, que les limites diaphragmatiques.

Le traitement est poursuivi. L'enfant reçoit, outre la Streptomycine, l'Isoniazide et l'Ethambutol, déjà prescrits, du Cortancyl 1, 5 mg/kg, et de la Rifampycine, 0, 15 g par jour par voie orale. Cette dernière est mal tolérée et sera arrêtée le 10ème jour devant l'apparition d'un ictère, la perturbation des tests hépatiques et une élévation du taux de transaminases.

Le Treventix est également mal toléré et ne sera donné que pendant 12 jours.

Le Bacille de Koch isolé, est peu sensible au Rimifon, mais sensible à la Viomycine (50 mg/j pendant 20 jours). On assiste, par ailleurs, à l'apparition sous corticothérapie, de formations bulleuses dans les deux champs pulmonaires. On arrête la Prednisone, qui, reprise 2 mois plus tard, après une nette amélioration radiologique, provoque le même incident.

Ce n'est qu'après 5 mois de traitement que les images de bronchopneumonie commencent à s'effacer et l'enfant se met à prendre du poids. L'état général est bon et l'enfant est transféré sous Isoniazide et Ethambutol, au préventorium d'Yerres.

En résumé, Samuel B... naît prématurément, au terme de 8 mois 1/2, d'une mère atteinte de tuberculose miliaire, découverte et traitée seulement 14 jours avant l'accouchement.

L'enfant paraît normal à la naissance. Il est immédiatement séparé de sa mère. Son image pulmonaire est strictement normale. Une biopsie de l'endomètre faite après l'accouchement ne montre pas de lésions tuberculeuses. Et l'enfant est placé sous simple surveillance clinique sans traitement. Au 16ème jour se révèle une tuberculose pulmonaire avec détresse respiratoire et hépatosplénomégalie.

L'évolution est très préoccupante et l'espoir de le guérir, est, plus d'une fois perdu. Les incidents thérapeutiques furent nombreux mais après le 5ème mois de traitement, on a pu affirmer qu'il devrait guérir au prix d'un certain degré de fibrose.

Vues, la courte période de latence des signes cliniques, et la séparation à la naissance de l'enfant de sa mère, on peut conclure aisément à une tuberculose congénitale polyviscérale d'origine transplacentaire.

oOo

OBSERVATION N° 3

Stéphane A... naît le 28 Octobre 1972, au terme de 7 mois 1/2 et pèse 2470 g. Au 4ème mois de sa grossesse, la mère a présenté un épisode pulmonaire, avec douleur thoracique droite. Le diagnostic de pleurésie sérofibrineuse est fait, mais les examens du liquide pleural et des tubages gastriques restent négatifs et la mère n'est pas traitée.

Au décours de cet épisode, il y a une menace d'interruption de grossesse qui n'aboutit pas : la mère ayant été suivie pendant 11 jours à l'Hôpital Saint-Louis.

Au moment de l'accouchement, elle est en assez bon état général. Elle tousse mais ne crache pas. A la percussion, on note une petite matité de la base droite. La radiographie montre une image séquellaire de la base droite. On redemande un bilan pulmonaire complet, notamment des tomographies et des tubages gastriques. A la naissance, l'enfant est isolé de sa mère pendant 40 jours jusqu'à l'obtention des premiers résultats négatifs de l'enquête pulmonaire.

Le placenta était macroscopiquement normal mais n'a pas fait l'objet d'un examen particulier.

Le père est en bonne santé.

Dans la fratrie, une soeur de 3 ans, et un frère de 1 an se portent bien.

Le 2 Janvier 1973, à 2 mois, l'enfant est hospitalisé pour des vomissements qui durent depuis une semaine. A l'inspection l'enfant est hypotrophique. Son teint est grisâtre. Il présente une polypnée avec un tirage sous-sternal assez marqué. Les extrêmités sont un peu cyanosées. L'abdomen est ballonné, sonore. Il existe une hépatomégalie de 10 cm, sur la ligne mammelonnaire et une splénomégalie ferme, descendant jusqu'à l'ombilic.

Il n'y a pas de lésions granulomateuses de la peau. On note un certain degré de deshydratation avec dépression de la fontanelle et sécheresse des muqueuses.

La radiographie pulmonaire montre d'importantes lésions granulomateuses d'allure miliaire avec une adénopathie hilaire droite et une opacité systématisée du lobe supérieur droit, ensemble, très évocateur d'une tuberculose.

La numération globulaire révèle une anémie avec 2.940.000 globules rouges, 19.900 globules blancs dont 87 % de polynucléaires neutrophiles.

Au tubage gastrique, on trouve de nombreux bacilles acido-alcoolo-résistants, après homogénéisation. La culture sur milieu de Lowenstein est positive.

L'enfant est mis, dès le 4ème jour d'hospitalisation, au traitement antituberculeux :

Isoniazide	75 mg/jour
Ethambutol	75 mg/jour
Rifampycine	75 mg/jour
Solupred	2 mg/kg/jour.

La Rifampycine est mal tolérée et vite remplacée par la Streptomycine : 15 cg/jour.

Dès la troisième semaine de traitement on assiste à une nette amélioration clinique et radiologique. La courbe pondérale est satisfaisante.

L'enfant est transféré après un mois, au Sanatorium de Bullion, sous Isoniazide, Ethambutol et Solupred. Là, il contracte une varicelle, qui a cause de la corticothérapie, nécessite une hospitalisation à l'Hôpital Claude-Bernard.

Puis, au 3ème mois de la maladie, il est transféré à l'Hôpital Trousseau pour un nouveau bilan.

L'évolution est favorable.

On arrête par doses progressives le Solupred. On effectue une seconde épreuve d'hypéroxie provoquée. Le résultat est à 363, toujours au-dessous de la normale (592), mais nettement supérieur au taux trouvé lors de la première épreuve, effectuée à la première hospitalisation et qui était de 212 seulement.

La perturbation du transfert de l'oxygène en hyperoxie est, compte-tenu, de l'histoire clinique et radiologique, le reflet de l'atteinte pulmonaire interstitielle, qui régresse par la thérapeutique.

L'enfant retourne à Bullion, sous Isoniazide et Ethambutol, en bonne voie de guérison.

En conclusion, il s'agit vraisemblablement, d'une tuberculose congénitale, chez l'enfant d'une mère, ayant présenté, au quatrième mois de sa grossesse, une pleurésie séro-fibrineuse. L'atteinte polyviscérale de l'enfant et l'aspect radiologique des lésions pulmonaires plaident en faveur d'une dissémination d'origine hématogène.

Un contage aérien massif, ayant été éliminé dans les 40 jours qui suivent la naissance par l'isolement de l'enfant, et les premiers examens bactériologiques des tubages gastriques étant négatifs chez la mère, nous considérons le diagnostic hautement probable, en attendant les résultats des cultures et des examens ultérieurs de la mère.

A ce propos, nous rappelerons l'intérêt de coordonner le travail du pneumophtysiologue, de l'obstétricien, et du pédiatre.

oOo

OBSERVATION N° 4

Jean-Pierre D... naît prématurément, le 25 Juin 1972. C'est le 3ème enfant d'une mère de 27 ans, qui en est à son cinquième geste, dont deux fausses couches spontanées, 4 ans auparavant, compliquées d'hémorragies et d'infection.

Les deux enfants vivants sont nés à terme, et sont en bonne santé.

La grossesse actuelle a été marquée par d'importantes leucorrhées au 6ème mois et des métrorragies accompagnées de douleurs abdominales. Au cours des 15 derniers jours, la mère s'est plaint de bouffées de chaleur

et d'épisodes de toux. A son entrée en clinique, le 25 Juin 1972, la mère est fébrile (38°3).

L'accouchement est rapide, au terme présumé de 28 ou 29 semaines. L'enfant pèse 1300 g et crie immédiatement. Il est séparé de sa mère et transféré dans le Service du Professeur THIEFFRY, pour prématurité.

A l'arrivée, on note un bon état général. Le poids est de 1230 g pour une taille de 41 cm et un périmètre crânien de 28 cm, ce qui correspond à un terme de 29 semaines. L'examen clinique est normal, compte-tenu, de la prématurité et hormis quelques rares et brèves pauses respiratoires, sans cyanose ni dyspnée.

Le liquide céphalorachidien est normal.

Un traitement antibiotique, comportant l'association Ampicilline, Kanamycine est prescrit, à l'entrée et interrompu le lendemain.

Mais la suite du séjour est troublée par des manifestations respiratoires qui vont conduire au transfert dans un Service de Réanimation.

Dès l'admission, un essai d'alimentation orale provoque une fausse route.

La radiographie thoracique montre l'existence de fines images radiées péri-hilaires qui peuvent être compatibles avec un aspect de maladie des membranes hyalines, peu grave.

Mais le 26 Juin, la radio montre l'existence d'un foyer de condensation du lobe moyen droit et des opacités péribronchiques accentuées dans le lobe supérieur gauche. Le 2 Juillet, après un gavage, survient un arrêt respiratoire prolongé avec encombrement et cyanose. A 18 heures, nouvelle pause respiratoire. L'évolution du 3 au 27 Juillet, est marquée par de nombreux accès de cyanose, quelques pauses respiratoires courtes.

Le 28 Juillet, on note pour la première fois, une dyspnée avec tirage sus-sternal et balancement thoraco-abdominal s'accompagnant d'une

hépatomégalie discrète. On reprend l'antibiothérapie arrêtée le 26 Juin, à savoir, Ampicilline et Kanamycine.

Le 3 Août, la dyspnée s'aggrave avec tirage, râles crépitants diffus, l'hépatosplénomégalie se confirme. Il y a une nouvelle pause respiratoire. Le 5 Août, les pauses respiratoires avec bradycardie deviennent plus longues et plus fréquentes. L'hépatosplénomégalie s'accentue. La radiographie thoracique montre l'existence d'opacités, en foyer, disséminées dans les deux champs pulmonaires, avec, aux bases, intrication de zones normales et condensées. Par ailleurs, la dyspnée s'accentue et l'indice de Sylvermann est côté à 6.

L'hypothèse diagnostique d'un syndrôme de Wilson-Mikity est soulevé, et l'enfant est transféré dans le Service de Réanimation du Professeur HUAULT.

A l'arrivée dans le Service de Réanimation, le 5 Août, à l'âge de 40 jours, l'enfant présente une dyspnée avec tirage sous et intercostal, avec discrète cyanose des lèvres. L'abdomen est souple, mais il existe une importante hépatosplénomégalie. D'autre part, l'hémogramme révèle une importante anémie avec thrombopénie, G.R. = 2.700.000, Hb = 8,80 g, G.B. = 12.400 dont 43 % de polynucléaires neutrophiles et 75.000 plaquettes. La radiographie pulmonaire est alarmante, elle montre des opacités diffuses non systématisées, irrégulières dans les deux champs pulmonaires, prédominant à la base droite et au sommet gauche.

La cyanose et l'élévation progressive de la PCO_2 conduisent à l'intubation et à l'assistance respiratoire. Les aspirations trachéales sont très productrices en glaires collantes.

Le 11 Août, après une légère amélioration, il y a une nouvelle aggravation, tant sur le plan respiratoire, clinique et radiologique, que sur le plan neurologique : hypotonie majeure avec disparition des réflexes archaïques et une réactivité très faible. D'autre part, l'anémie et la

thrombopénie, corrigées par une transfusion, tendent à se reproduire : 3.500.000 globules rouges, et 38.000 plaquettes.

Le 16 Août, l'aggravation s'accentue : à l'auscultation on perçoit des râles bronchiques. La splénomégalie est devenue très importante. Le foie déborde de 4 cm. L'état général est catastrophique.

L'enfant décède le 17 Août, à l'âge de 8 semaines (55 jours).

Au total, on assiste chez un prématuré de 28 semaines, pesant 1300 g, et séparé de sa mère dès la naissance, à l'apparition secondaire de manifestations respiratoires, d'abord lors des gavages, puis permanentes, s'accompagnant radiologiquement d'images pouvant évoquer un syndrome de Wilson Mikity. Cette détresse respiratoire progressive a conduit à la mise sous respirateur.

L'évolution fut inexorable.

Plusieurs points étaient inexpliqués par le diagnostic de syndrome de Wilson Mikity : l'importante hépatosplénomégalie, l'anémie et la thrombopénie.

La mère a présenté pendant la grossesse, au 6ème mois, d'importantes leucorrhées et des métrorragies accompagnées de douleurs abdominales.

L'hypothèse d'une infection néonatale, soulevée, en raison du contexte fébrile de la mère au moment de l'accouchement, n'a pas été confirmée par les premiers prélèvements bactériologiques qui sont restés négatifs.

La vérification anatomique donne le diagnostic. Elle montre une tuberculose extraordinairement diffuse, infiltrant les poumons, le foie, la rate et les ganglions, qui sont histologiquement truffés de follicules tuberculeux, très riches en bacilles de Koch. Tous les organes sont atteints, mais l'atteinte pulmonaire est plus importante.

Nous insisterons sur l'intérêt qu'il y a toujours à rechercher chez un enfant présentant une détresse respiratoire néonatale, les antécédents familiaux et à s'enquérir, de l'état de santé de la mère, au même titre que l'on recherche les antécédents obstétricaux. Il est par ailleurs indispensable de pratiquer des autopsies systématiques, sans lesquelles dans le cas particulier, le diagnostic n'aurait pas été possible.

o0o

CHAPITRE III

RECUEIL D'UNE SERIE D'OBSERVATIONS PUBLIEES

Nous avons jugé intéressant de relever les données de 28 cas de Tuberculose Congénitale recueillis dans la littérature. 27 cas sont suffisamment documentés en ce qui concerne le type, la durée, la posologie et les résultats du traitement.

Un cas a évolué trop vite, pour permettre un diagnostic et l'instauration d'un traitement spécifique.

Pour la clarté de l'exposé, nous présentons l'essentiel de ces observations sous forme de tableau.

o0o

Auteurs	Etat du nouveau-né	Période de latence clinique	Eléments cliniques et paracliniques	Evolution sous traitement	Maladie de la mère
LESNE (40) 1949	prématuré PN : 2360 g séparé de sa mère	30 jours	Fièvre - Méningite tuberculeuse Images pulmonaires granuliques LCR et tubages gastriques : BK+ Cuti (–) au 26e jour et (+) à 3 semaines.	Traité précocément par streptomycine (dose totale : 35 gr). Amélioration à partir du 7e mois. guérison sans séquelles.	Granulie et méningite tuberculeuse traitée par streptomycine. morte après l'accouchement. Placenta normal histologiquement.
MARTROU (44) 1950	PN : 2700 g séparé de sa mère	37 jours	Fièvre - Stagnation pondérale. Hépatosplénomégalie. Image granulique avec adénopathie hilaire. Cuti (–) au 10e j. et (+) au 37e j.	Traité précocément par streptomycine. Amélioration à partir du 6e mois. Hippocratisme digital - Guérison avec séquelles minimes.	Tuberculose cavitaire pulmonaire. Morte 7 mois après l'accouchement. Inoculation au cobaye du sang du cordon (–).
AMICK (1) 1/M.H. 1950	PN : 1560 g prématuré séparé de sa mère	56 jours	Miliaire tuberculeuse. Hépatosplénomégalie. Otite tuberculeuse avec adénopathie cervicale pré-auriculaire. Cuti (+) au 14e j. et 21e j. BK + au tubage gastrique.	Traité à partir du 72e j par streptomycine : 240 mg/j au début, puis doses dégressives pendant 4 mois Transfusions ++ - Guérison, mais atteinte de la VIIIe paire et arrièration mentale.	Tuberculose miliaire pulmonaire. Fébrile à l'accouchement Salpingite tuberculeuse Traitée par streptomycine
2/V.G. 1950	prématuré PN : 1770 g séparé de sa mère	49 jours	Fièvre - Adénopathies cervicales. Otite tuberculeuse au 56e j : paralysie faciale. BK + : pus de l'oreille droite et biopsie ganglionnaire.	Traité à partir du 71e j. par streptomycine 1 g/j pendant 124 jours puis traitement discontinu. Regression de la paralysie faciale.	Péritonite tuberculeuse et salpingite.BK + dans liquide péritonéal. Puis atteinte pulmonaire Placenta normal. Traitée par streptomycine.
SMEENK 1950	prématuré PN : 1870 g	40 jours	Foyers bronchopneumoniques Cuti (+) à 2 mois - Hépatospléno.	Traité à 1 m 1/2 pendant 5 mois par streptomycine.	Périmétrite tuberculeuse.
DELTHIL (15) 1952	Né á terme PN : 3900 g	10 jours	Stagnation pondérale. Images opaques parahiliaires droites Cuti (+) dès le 9e jour.	Traité par streptomycine et P.A.S. précocément. guérison sans séquelles	Ancienne malade suivie. Pas de poussée évolutive pendant la grossesse.
WEINGARTNER (65) 1953	accouchement provoqué au 8e mois		Signes cliniques d'aspiration amniotique, mais image granulique et I.D.R. (+) au 31e jour.	Guérison par la streptomycine.	Granulie - morte après l'accouchement.

Auteurs	Etat du nouveau-né	Période de latence clinique	Eléments cliniques et paracliniques	Evolution sous traitement	Maladie de la mère
HUDSON cité par (45) 1953	accouchement à 8 mois 1/4 PN : 2600 g séparé de sa mère. BCG fait le 2e j.	18 jours	Bronchopneumonie. Splénomégalie importante.BK + au tubage gastrique le 19e j. Rechute au 6e m. Adénopathie inguinale (BK +) Cuti (–) jusqu'au 7e mois.	Traité par streptomycine et Isoniazide pendant trois mois. Rechute au 6e mois et guérit par même traitement, de nouveau, pendant 3 mois	Pleurésie au 5e mois de grossesse Miliaire 15 jours après l'accouchement Non traitée pendant la grossesse.
ROSSIER (55) 1954	prématuré (6 mois1/2) PN : 1100 g séparé de sa mère.	30 jours	Cyanose - Râles aux bases Image bronchopneumonique Hépatosplénomégalie.BK + au tubage gastrique.	Traité par streptomycine et Isioniazide Splénomégalie persistant après 6 mois Guérison.	Découverte après l'accouchement d'une granulie et d'une endométrite tuberculeuse.
RAVINA (51) 1955	prématuré (7mois1/2) PN : 2400 g séparé de sa mère.		Altération rapide de l'état général. Pas d'hépatosplénomégalie. Image pulmonaire normale I.D.R. (+) à 17 jours.	Traité par isoniazide, pas assez longtemps. Rechute avec adénopathie hilaire et splénomégalie - Reprise du traitement. Guérison sans séquelles.	Tuberculose aiguë généralisée découverte à l'accouchement. Pas d'examen de l'appareil uro-génital. Décédée. Placenta normal macroscopiquement.
FONTAN (18) 1955	accouchement à 8 mois 1/2	21 jours	Stagnation pondérale. Troubles respiratoires à la 4e semaine. Image de miliaire. Hépatosplénomégalie. Ictère obstructif en fin d'évolution. Prédominance des lésions histologiques aux poumons.	Traité pendant seulement 10 jours par Pénicilline et streptomycine + ACTH. Décédé au 35 e jour.	Apparemment bien portante. Découverte d'une tuberculose uro-génitale latente.
ROMAGNY (54) 1956	prématuré PN : 2050 g Image pulmonaire normale.	31 jours	Perte de poids. Cyanose. Splénomégalie. Image de broncho-pneumonie apparue entre le 20e et 30e j . Cuti (+) le 31e jour.	Traité précocément par streptomycine Dose totale : 42 g et Isoniazide pendant 8 mois. Amélioration à partir du 5e mois. Guérison.	Granulie
BRET (7) 1956	accouchement à 7 mois 1/2 PN : 1900 g	46 jours	Adénopathies sous angulo-maxillaires à partir du 46e j avec BK (+). Adénopathies hilaires avec troubles ventilatoires.	Traité par streptomycine et isoniazide Au bout de 4 mois, guérison.	En bonne santé apparente. découverte d'une endométrite tuberculeuse latente avec BK+

Auteurs	Etat du nouveau-né	Période de latence clinique	Eléments cliniques et paracliniques	Evolution sous traitement	Maladie de la mère
FRINDEL-BEER -BRAYER (21) 1958	prématuré 8e mois PN : 2500 g Séparé Réanimé	6 jours	Toux. Stagnation pondérale. Vomissements. Adénopathies hilaires. Cuti et IDR (+) au 49e j.	Traité par streptomycine, isoniazide et P.A.S. à partir du 3e mois. Guérison	Tuberculose pulmonaire bacillifère.
FONTAN (19) 1960	prématuré (6mois1/2) PN : 1450 g séparé de sa mère.	28 jours	Troubles respiratoires. Apnée. Cyanose - Dyspnée asphyxiante avec toux. Opacité médiastinale droite. Hépatosplénomégalie.	Traité par streptomycine, donnée à 2 reprises par courtes périodes. Mort au 115e jour.	Placenta normal macroscopiquement.
KAPLAN (33)	prématuré (7e mois) PN : 2350 g non séparé	30 jours	Accès de dyspnée avec cyanose et tirage. Cuti (–) au 30e jour Opacités non homogènes prédominant au poumon droit. BK(+) au tubage gastrique et à l'examen des selles. Cuti (+) à 3 mois 1/2.	Traité par streptomycine : 0,30 g/j Isoniazide 150 mg/j. Cortancyl : 2 mg/j au 30e j. Le cortancyl est arrêté après 45 j. (apparition de bulles). Evolution défavorable. Large destruction, pulmonaire. Cependant, stérilisation bactériologique complète.	Bonne santé apparente. Biopsie de l'endomètre demandée. Découverte d'une endométrite tuberculeuse.
FOUQUET (20) 1961	A terme PN : 3800 g	17 jours	Fièvre. Toux, Chute pondérale. Dyspnée. Cyanose. Tirage. Macronodules confluents dans les deux poumons. BK (+) à l'examen des selles. Cuti (+) au 49e jour.	Traité par streptomycine pendant 9 mois , isoniazide pendant 2 ans et Prednisone (4 mg puis 8 mg/j). Guérison.	Pleurésie au 4e mois de grossesse Bon état général. Découverte d'une tuberculose génitale par la biopsie de l'endomètre.
MILLER (45) 1963	A terme PN : 3000 g séparé de sa mère	30 jours	Dyspnée. Vomissements. Hépatosplénomégalie. Image de pneumonie tuberculeuse. BK (+) au tubage gastrique. Cuti (–).	Traité par streptomycine, isoniazide P.A.S., Prednisone jusqu'au 9e mois + cyclines contre toute autre surinfection. Guérison.	Miliaire tuberculeuse.
BETHENOD (5) 1965	prématuré (8e mois) PN : 2700 g	20 jours	Toux - Cyanose. Image de miliaire à gros grains. BK+ à la culture du liquide gastrique. Timbre (+) au 5ème mois.	Traité par streptomycine (dose totale : 30 g) Isoniazide en doses croissantes (75 mg/j) Prednisone 5 mg/j pendant 40 j. Guérison. Isoniazide + PAS jusqu'au 18e mois.	Découverte d'une endométrite tuberculeuse latente.

Auteurs	Etat du nouveau-né	Période de latence clinique	Eléments cliniques et paracliniques	Evolution sous traitement	Maladie de la mère
ECHENNE (16) 1966	prématuré (8mois1/2) PN : 2350 g séparé de sa mère	21 jours	Fièvre - Toux - Vomissements Stagnation pondérale. Hépatomégalie Image de bronchopneumonie diffuse. Cuti et I.D.R. à 10 u (+). BK (+) au tubage gastrique.	Traité par streptomycine IM. (0,50 g) Isoniazide PO (100 mg). Prednisone (6 mg) jusqu'à 4 mois 1/2. Aggravation Traitement par voie veineuse. Décès à 9 mois.	Tuberculose pulmonaire et méningée.BK (+) à l'examen direct des lochies.
VOYCE (64) 1966	A terme PN : 3515 g	30 jours	Vomissements. Hepatosplénomégalie. Nodules cutanés. Adénopathies périphériques. Miliaire. Anémie. BK (+) à la biopsie cutanée à la ponction ganglionnaire et au tubage gastrique IDR (–) à 2 mois.	Traité par streptomycine, Isoniazide, PAS. Décédé au 14e mois.	Antécédents : pleurésie traitée pendant 2 ans par streptomycine Isoniazide, PAS. Stérilité pendant 8 ans. Biopsie de l'endomètre (–)
BARON (3) 1966	prématuré PN : 2020 g	60 jours	Otite droite suppurée. Adénopathies cervicales et occipitales. A 3 mois paralysie faciale droite. Cuti (+). Lésions tuberculeuses à l'antrotomie.BK+ à la culture.	Traitement spécifique Streptomycine, Isoniazide, et PAS.	En bonne santé apparente. Endométrite tuberculeuse Lésions typiques à la biopsie Traité par streptomycine, Isoniazide P.A.S.
VAILLAUD (62) 1968	A terme PN : 3000 g	40 jours	Otite moyenne gauche. Adénopathie sous angulo-maxillaire. BK (+) pus oreille et tubage gastrique. Lésions pulmonaires bilatérales. Cuti (+) à 2 mois.	Guérison après traitement par streptomycine (60 mg/kg) pendant 6 mois, INH (20 mg/kg), et Isoxyl (100 mg/kg) pendant 20 mois, Prednisone 1,5 mg/kg pendant 1 mois.	Mall de Pott. Endométrite tuberculeuse folliculo-caséeuse.
ECHENNE (16) 1969	prématuré (8 mois) PN : 2350 g Séparé de sa mère	28 jours	Refus du biberon. Stagnation pondérale. Hypotonie. Hépatosplénomégalie. Images de bronchopneumonie. Tableau de détresse respiratoire. Thrombopénie Cuti et IDR (+)	Traité par streptomycine (0,10 g) et Rimifon (0,10g) en I.V.	Pleurésie séro-fibrineuse et tuberculose pulmonaire nodulaire Endométrite tuberculeuse.
MARTIN (43) 1968	prématuré (8e mois) PN : 2010 g	17 jours	Signes respiratoires. Cuti (+) au 4e mois.	Traité par streptomycine, Isoniazide Trecator et Prednisone.	Bonne santé apparente BK (+) au prélèvement vaginal.

Auteurs	Etat du nouveau-né	Période de latence clinique	Eléments cliniques et paracliniques	Evolution sous traitement	Maladie de la mère
KOUTSOULIERIS (35) 1970	A terme PN : 2300 g	40 jours	Abdomen volumineux avec hepatosplénomégalie. Anémie. Lésions tuberculeuses à la biopsie hépatique. Tachypnée : image de miliaire.F.O. : tubercules de Bouchut à Dte.	Traité à partir du 55e j par streptomycine pendant 6 mois. Isoniazide et PAS pendant 1 an. Guérison.	Pleurésie droite après l'accouchement, mais pas de tuberculose "ouverte".
RICHON (53) 1970	prématuré (6mois1/2) PN : 1030 g séparé de sa mère	1 jour	Geignement. Balancement thoracoabdominal. Tirage. Cyanose Ictère. Teint gris. Pauses respiratoires. BK (+) prélèvement pulmonaire à l'autopsie.	Traitement non spécifique. Décédé au 3e jour.	Tuberculose pelvienne.
LOUCHET (42) 1971	prématuré (7mois1/2) PN : 2500 g	45 jours	Fièvre. Toux. Cyanose. Dyspnée Cuti (+) à 2 mois. Semis de granulations à prédominance hilaire, associé à des opacités de plus gros calibre. BK + aux tubages gastriques.	Traité par streptomycine (125 mg). Isoniazide (100 mg). Rifampycine (100 mg) Prothionamide (125 mg) et Prednosisone, qui arrêtée le 40e jour provoque un phénomène de rebond. Après un recul de 9 mois, bonne guérison.	En bonne santé apparente. Découverte d'une endométrite tuberculeuse par la biopsie (follicules de Koester).

CHAPITRE IV

RAPPEL DU TABLEAU CLINIQUE DE LA TUBERCULOSE CONGENITALE

Les signes cliniques de la tuberculose congénitale sont, dans la plupart des travaux publiés, groupés en fonction de données pathogéniques. C'est ainsi que l'on distingue volontiers deux tableaux :

1) - Tuberculose polyviscérale avec hépatosplénomégalie, après contamination transplacentaire hématogène.

2) - Une tuberculose pulmonaire d'extension primitivement localisée, due à une inhalation de liquide amniotique tuberculisé.

Dans un but de clarté, nous envisagerons tout d'abord l'étude analytique des différentes manifestations cliniques, et nous tenterons ensuite, de les regrouper dans les différents tableaux observés.

A/ - Etude analytique des éléments cliniques et paracliniques.

Il est très difficile d'apprécier l'incidence de la tuberculose sur la prématurité. Elle est assez fréquente. Elle se rencontre dans les deux formes de la maladie. Trois de nos cas personnels sont nés prématurément.

Plus fréquent encore, est le retard de croissance intra utérin, dans les formes par contamination transplacentaire. On assiste à la naissance à terme d'un enfant de petit poids, et de petite taille.

La durée d'incubation après la naissance a valeur d'orientation. L'intervalle libre peut être très significatif du mode de contamination. Très

réduit, il prouve que les lésions étaient déjà présentes à la naissance et signifie une atteinte d'origine hématogène diffuse. Au contraire, prolongé, il traduit une contamination par inhalation de liquide amniotique tuberculisé, les derniers jours de la grossesse, ou lors de l'accouchement. Les premières semaines, l'enfant se développe normalement.

Cependant, des thérapeutiques intempestives par antibiotiques antituberculeux et à large spectre d'action peuvent en rendre l'interprétation trompeuse.

Les signes abdominaux peuvent être primitifs ou secondaires, la maladie pouvant débuter par une simple distension abdominale avec hépatosplénomégalie comme dans l'observation de Koutsoulieris (35).

L'ictère peut faire partie du tableau clinique. Debré fut le premier à le signaler dans une observation - Fontan (19) en rapporte également un cas. C'est un ictère de type obstructif. Il y a compression des voies biliaires extra-hépatiques par les ganglions du hile hépatique, hypertrophiés. Il faut le distinguer d'un autre type d'ictère que l'on peut observer au cours des traitements par la Rifampycine.

L'atteinte pulmonaire peut également être primaire ou secondaire. Elle est de deux types : soit bronchopneumonique, soit miliaire. Cliniquement on est devant un tableau de pneumopathie interstitielle. A l'inspection, il existe une polypnée avec un teint grisâtre. A l'auscultation, on ne note rien d'autre qu'une simple diminution du murmure vésiculaire.

Il s'agit d'un bloc alvéolo-capillaire fonctionnel, bien illustré par les épreuves d'hyperoxie provoquée.

Les séreuses sont rarement atteintes : rareté des pleurésies et des péritonites.

Rareté également des atteintes cérébrales et des méningites. Un cas fut rapporté par Lesné (40).

Les lésions cutanées sont rares : abcès cutanés, excoriations, nodules érythémateux, bourrés de bacilles de Koch, au niveau du tronc et des membres. Elles sont dues, surtout, à une contamination pernatale, lors du passage dans la filière génitale (Voyce et Hunt (64)).

Des hypertrophies ganglionnaires sont souvent signalées dans les territoires superficiels, axillaires et inguinaux ou, profonds, au niveau du médiastin (observation n° 3), ou du hile hépatique.

L'otite est plus fréquente qu'elle ne paraît, en considérant le peu d'observations publiées. Elle débute par une otorrhée, plus ou moins purulente, sans perforation tympanique, mais qui s'accompagne rapidement d'une volumineuse adénopathie sous-maxillaire ou prétragienne.

La numération montre souvent une anémie. La leucocytose avec polynucléose est de règle. Dans deux observations, nous avons relevé une thrombopénie majeure (30.000 plaquettes/mm^3).

La radiographie contribue efficacement au diagnostic dans les cas d'atteinte pulmonaire. Elle montre un semis micronodulaire irrégulier intéressant les deux champs pulmonaires ou prédominant d'un côté. Les ganglions hilaires et interbronchiques sont peu ou pas hypertrophiés. Il peut y avoir des images de trouble de la ventilation.

B/ - Les divers groupements symptomatiques.

Dans certains cas, les tableaux observés sont assez nets et très évocateurs, dans d'autres cas ils sont plutôt trompeurs.

1) - La tuberculose abdominale prédominante.

Il s'agit habituellement d'un enfant né prématurément, qui présente des difficultés d'alimentation, un état subfébrile et une courbe pondérale peu ascendante. L'attention est d'abord attirée vers l'appareil digestif, en raison des vomissements et du ballonnement abdominal. On découvre à la

palpation une hépatomégalie et une splénomégalie. L'ictère cutanéo-muqueux est inconstant.

Selon la prédominance des atteintes viscérales, on a décrit diverses formes cliniques (Debré - Lelong). La forme ganglio-hépatique,dans laquelle le foie est gros, avec des nodules caséeux, les ganglions du hile hépatique et les ganglions mésentériques étant hypertrophiés et caséeux, et la forme spléno-ganglionnaire, caractérisée par des lésions principales sur la rate et les ganglions splanchniques.

2) - La tuberculose pulmonaire prédominante.

La forme pulmonaire est de loin la plus fréquente. Elle concerne le plus souvent des prématurés, ou des nouveaux-nés à terme de poids normal. Durant les premières semaines de la vie, l'affection est latente, elle ne se révèle qu'entre le 26e et le 75e jour, marquée par une stagnation pondérale, un état subfébrile. La mort peut survenir avant tout signe clinique. Plus souvent, l'apparition de dyspnée avec polypnée, ou de crises de cyanose va attirer l'attention vers l'appareil respiratoire.

L'auscultation peut révéler des râles bulleux ou sous crépitants, mais le plus souvent il n'y a qu'une simple diminution du murmure vésiculaire. Lelong (38) a insisté sur le fait que cette tuberculose initiale, peut se présenter sous la forme d'une véritable miliaire primaire, avec un semis micronodulaire, chaque petit nodule ayant en quelque sorte la valeur d'une lésion primaire. Histologiquement; il est constitué par un foyer de pneumonie acineuse, avec nécrose alvéolaire sans organisation folliculaire et d'une étonnante richesse en bacilles de Koch.

3) - Les formes trompeuses.

. Il y a les formes mixtes, dans lesquelles tous les organes sont touchés d'emblée. Des granulations tuberculeuses s'observent dans tous les viscères, et les ganglions sont caséifiés. Le diagnostic peut parfois être difficile,

lorsque la mère ne présente pas de tuberculose évolutive connue. On discute la toxoplasmose, la syphilis, les hémopathies, la maladie à inclusions cytomégaliques, au début.

• L'atteinte cérébrale ou méningée est plus rare. Il faut cependant citer le cas de Lesné (40) qui fut le premier cas de tuberculose congénitale guéri avec atteinte méningée.

• Les formes à type de détresse respiratoire - La maladie évolue sous le masque d'une détresse respiratoire, apparue chez un prématuré aux premiers jours de la vie et dont le tableau peut évoquer soit une maladie des membranes hyalines, soit les pauses respiratoires du grand prématuré, soit un syndrome de Wilson-Mikity. Rien, cliniquement, ne permet de suspecter le vrai diagnostic. Cette allure de la tuberculose congénitale a été signalé par Grun (26) et nous la retrouvons dans notre quatrième observation.
Les troubles débutent dans les premiers jours de la vie par des difficultés d'alimentation, un fébricule et une stagnation pondérale. L'abdomen est ballonné et il existe une hépatosplénomégalie et quelques adénopathies.
Les signes pulmonaires sont rarement au premier plan, mais la radiographie montre généralement une image de tuberculose miliaire.

• La forme auriculaire est assez fréquente. Nous avons relevé dans la littérature une quinzaine de cas d'otite moyenne tuberculeuse, comme manifestation primaire d'une tuberculose congénitale. Elle débute généralement à la 5e ou 8e semaine de la vie. Précocement traitée, elle est d'évolution favorable et de bon pronostic (Vailland (61)). Mais sans traitement, une paralysie faciale s'installe, le processus atteint l'antre et il est nécessaire de pratiquer des curages et un évidement étendu pour éliminer les fongosités (Chessebeuf (9)).

- Les étapes du diagnostic :

Il s'agit d'abord de faire la preuve de la tuberculose. L'examen direct, la culture sur milieu de Lowenstein et une inoculation au cobaye, du liquide

de tubage gastrique et des selles, apportent les meilleures preuves.

Les images radiologiques peuvent être très évocatrices. Le virage des réactions tuberculiniques presque toujours tardif n'est, dans la plupart des cas, d'aucun secours. Elles se positivent vers la 8ème semaine et rarement avant la 5ème semaine. Cependant, elles doivent être recherchées systématiquement.

La ponction biopsie hépatique peut, par l'histologie, apporter la clé du diagnostic. Nous citerons à ce propos le cas de Koutsoulieris (35) : où le complexe primaire se trouvait au niveau du foie et le diagnostic se fit par la ponction biopsie du foie.

- Il s'agit ensuite de faire la preuve de l'origine congénitale de la tuberculose. Pour cela, il faut d'abord éliminer, par une enquête minutieuse, toute tuberculose dans l'entourage direct de l'enfant. Ceci est évident, lorsque l'enfant a été séparé de sa mère, dès la naissance et hospitalisé, comme dans notre 2ème et 4ème observation.

L'étude du placenta peut être intéressante. Cependant il n'est pas toujours possible de déceler une tuberculose du placenta dans d'authentiques tuberculoses congénitales. Et d'autre part, comme le démontre, Lesné (41) des lésions tuberculeuses du placenta, décelées à l'examen histologique, n'entraînent pas forcément, la tuberculisation de l'enfant.

Les travaux de Jentgens (28), Grenville Mathers (25) et Raimondi (49) indiquent également que le passage transplacentaire du bacille de Koch, n'est pas constant, le placenta constituant souvent une barrière efficace. Donc des lésions tuberculeuses du placenta sont déterminantes mais non suffisantes.

Reste à faire la preuve de la tuberculose chez la mère, par un examen complet.

oOo

CHAPITRE V

LES ELEMENTS DE LA MALADIE MATERNELLE

La maladie maternelle est dominée par la notion de tuberculose des voies génitales, qui par sa latence possible, est souvent ignorée. La tuberculose généralisée grave est rare.

Nous considérerons quatre conditions bien différentes : la tuberculose initiale, la miliaire tuberculeuse avérée, la pleurésie tuberculeuse, la tuberculose ancienne latente.

1) - La tuberculose initiale.

Il ne semble pas que cette forme de tuberculose ait été souvent rencontrée chez les mères d'enfants atteints de tuberculose congénitale.

Grenville-Mathers (25) s'est penché sur ce problème et n'a trouvé aucun cas d'infection foetale chez 20 femmes ayant eu un virage des réactions tuberculiniques au cours de la grossesse.

Cependant, l'on sait que toute primo-infection peut s'accompagner de dissémination hématogène, donc de localisation congénitale et d'atteinte foetale.

2) - La Miliaire.

Il faut citer les cas de Ravina (51) et de Miller (45). Il est facile d'imaginer que, dans cette forme maternelle il y ait une dissémination génitale et une transmission transplacentaire. Cependant la miliaire maternelle en cours de grossesse n'implique pas absolument une contamination foetale.

C'est ainsi que Wood en 1955, étudiant 11 cas de miliaires, chez des femmes enceintes, note une forte proportion d'avortements et de prématurité, mais pas un seul cas de tuberculose congénitale.

3) - Pleurésie tuberculeuse.

Il s'agit d'une atteinte séreuse et cette notion conduit à penser qu'elle peut s'accompagner d'une réaction péritonéale infraclinique et, par conséquent d'un risque de contamination foetale. Pourtant, sur quatre cas de pleurésies maternelles en cours de grossesse, observées par Grenville-Mathers (25), il n'y a en aucun cas de tuberculose congénitale. La culture du placenta et des lochies est demeurée négative. C'est également ce que nous avons constaté dans notre 3ème observation, l'enfant étant cependant atteint.

4) - La tuberculose génitale ancienne.

La tuberculose génitale, localisation d'une infection ancienne, tertiaire chez la mère, est sans doute, en définitive, la forme la plus fréquente. Deux notions se dégagent de toutes les observations publiées, à ce sujet :

. une tuberculose congénitale peut survenir alors que la maladie maternelle a été discrète,

. à l'opposé, l'infection génitale ou placentaire n'est pas obligatoire, en cas de maladie maternelle patente.

Etudiant, systématiquement, le produit de la grossesse, chez 1369 femmes tuberculeuses, Debré n'a trouvé aucun cas de tuberculose congénitale. Sur le plan clinique, la tuberculose maternelle latente, ayant abouti à une contamination de l'enfant, peut donner lieu à trois types évolutifs après la naissance :

1 - Elle reste latente et, on ne peut la mettre en évidence dans tous les cas.

2 - Elle devient patente après l'accouchement. On a souvent parlé du rôle néfaste de la grossesse en cas de tuberculose. On assiste à une flambée infectieuse, avec généralisation de l'atteinte tuberculeuse (Grun (26)). C'est également ce que nous avons noté, après une biopsie de l'endomètre chez la mère de notre premier malade.

3 - Enfin l'endométrite tuberculeuse, retrouvée parce que recherchée, par biopsie de l'endomètre, peut parfaitement rester isolée.

Kaplan (29) insiste sur l'état de santé florissante d'une mère, aussi bien avant, qu'après son accouchement, et l'existence d'une endométrite tuberculeuse non seulement latente, mais aussi primitive et solitaire, décelée, parce que systématiquement recherchée.

Les cas sont nombreux dans la revue de la littérature : Bethenod (5), Bret (7), Baron (3), Martin (43), Louchet (42).

En définitive, le type et la gravité de la maladie maternelle n'est obligatoirement pas, en rapport, avec la contamination et la maladie de l'enfant.

oOo

CHAPITRE VI

PHYSIOPATHOLOGIE

A/ - La pénétration de l'agent microbien dans l'organisme foetal .

Elle peut se faire de plusieurs façons.

1 - Au cours de la gestation.

C'est la contamination anté natale.

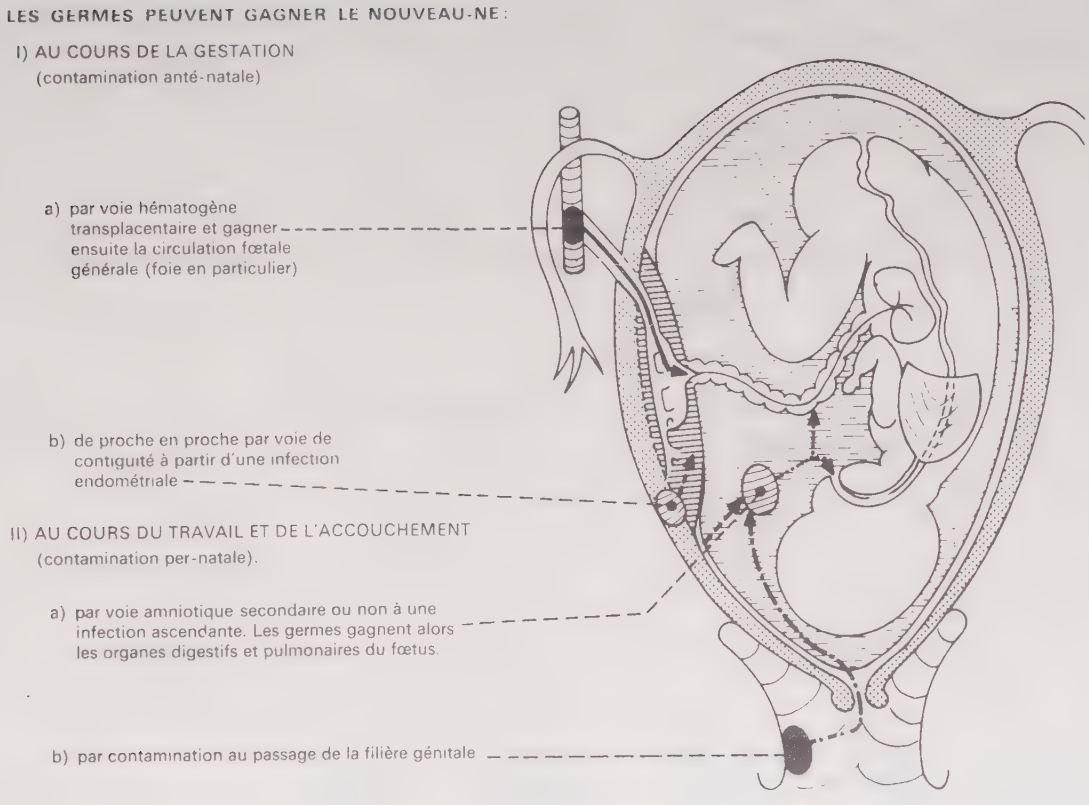
- Elle a lieu soit par voie hématogène transplacentaire. Elle peut alors s'observer à partir du 4ème ou du 5ème mois de grossesse, lorsque la circulation placentaire remplace la circulation omphalomésentérique. Une bactériémie survient au cours d'une tuberculose primaire sévère, une granulie ou une méningite, et la transmission se fait à travers le réseau vasculaire du placenta.

- Elle peut se faire, de proche en proche, à partir d'une infection endométriale, c'est-à-dire par voie de contiguité, seule une mince assise protoplasmique séparant le sang de la mère, de celui du foetus en fin de grossesse. Le bacille de Koch peut alors traverser le placenta et parvient au foetus, par la veine ombilicale où il a pu être isolé.

2 - Au cours du travail et de l'accouchement : c'est la contamination per natale.

Elle se fait par voie amniotique. Les bacilles de Koch gagnent les organes digestifs et les poumons du foetus, après déglutition ou inhalation.

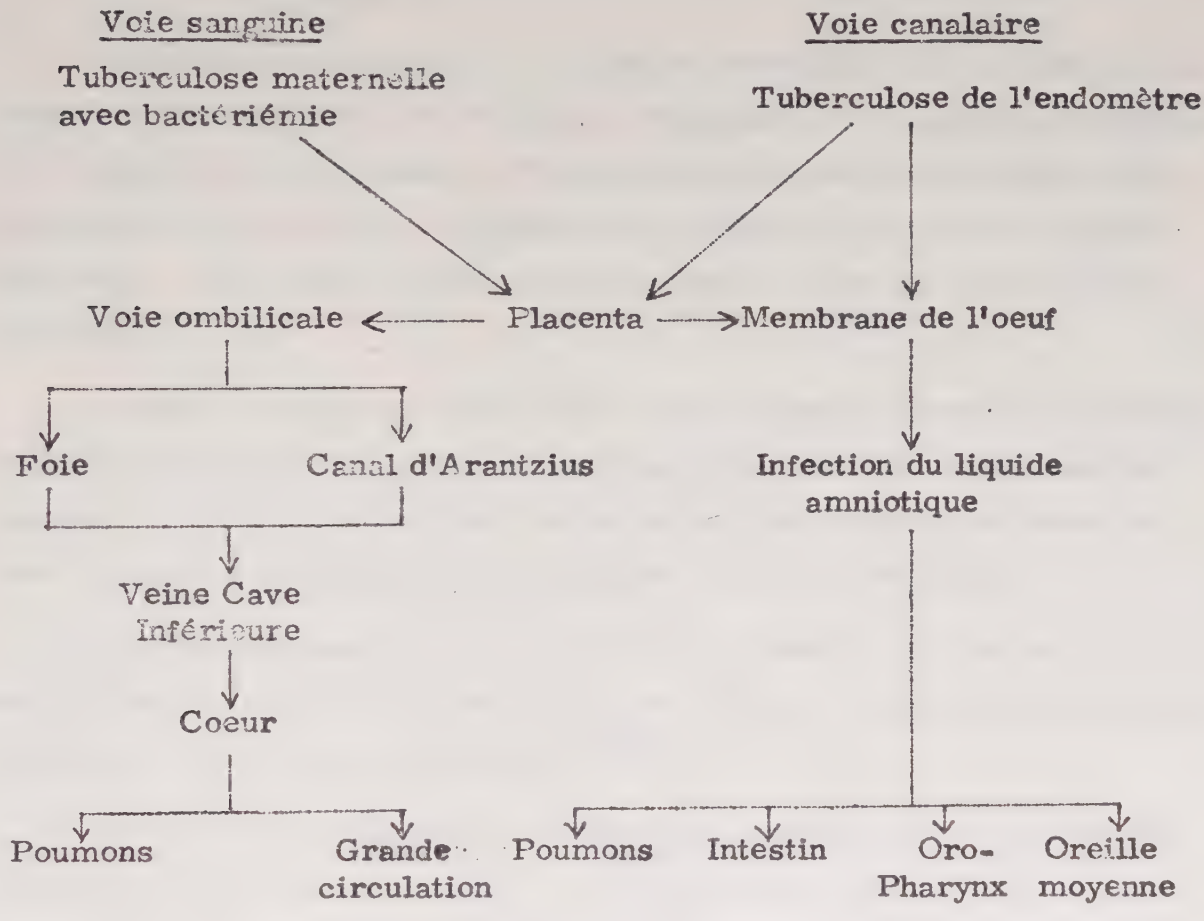
Ces voies de pénétrations sont bien illustrées par le schéma de Flamm.



Les voies de l'infection néonatale
(Inspiré de Flamm H. — *Die pränatalen Infektionen des Menschen unter besonderer Berücksichtung von Pathogenese und Immunologie* — Stuttgart, G. Thieme Verlag, 1959).

B/ - Le développement de la maladie foetale.

Sur le plan pathogénique, il est devenu classique, de distinguer deux types de tuberculose congénitale correspondant aux deux modes de contamination déjà évoqués et bien schématisés par Vaillaud (62).



1) - La tuberculose congénitale par contamination hématogène.

Par voie hématogène, le bacille de Koch atteint le foie où se développe le complexe primaire, puis le coeur par la veine cave inférieure. Il gagne ensuite les poumons et la grande circulation, réalisant une infection généralisée, frappant volontiers, la rate, les ganglions et les reins, moins souvent les poumons, les surrénales, le coeur, les méninges. Plus rarement, il peut "court circuiter" le foie, par l'intermédiaire du canal d'Arantzius, et atteindre directement la veine cave inférieure.

Cette forme de tuberculose tend à devenir rarissime en raison de la surveillance systématique des femmes enceintes et du traitement efficace rapidement prescrit.

2) - La tuberculose congénitale par inhalation de liquide amniotique.

L'inhalation ou l'absorption du liquide amniotique est actuellement la cause la plus fréquente de tuberculose congénitale, vue, la latence habituelle de l'endométrite tuberculeuse et l'insuffisance fréquente des méthodes de dépistage dont on se sert. La présence du bacille de Koch dans le liquide amniotique a été mise en évidence par Josserand, chez une mère atteinte de granulie.

La pénétration du bacille de Koch se fait habituellement par contiguité, à partir d'un foyer tuberculeux du placenta. Mais parfois, le placenta est indemne et il faut admettre une contamination directe des membranes de l'oeuf à partir d'une endométrite primitive ou parfois secondaire.

Il est bien prouvé que vers la fin de la grossesse, et lors de l'accouchement, le foetus inhale du liquide amniotique, la présence de cellules cornées intra-pulmonaires, en est le témoin.

C'est une infection tardive, en principe, moins grave et moins généralisée que l'infection anténatale. L'atteinte pulmonaire prédomine, avec présence du germe, dans les alvéoles et les bronches. Souvent, s'y associent des lésions du tube digestif, contaminé par déglutition (présence des bacilles de Koch dans le liquide gastrique et le méconium).

Quelquefois, il y a une atteinte du carrefour rhinopharyngé et le bacille peut gagner l'oreille moyenne, par la trompe d'Eustache béante, chez le foetus et le nouveau-né.

On ne peut manquer de rapprocher cette complication de la fréquence des otites à bacilles de Calmette et Guérin, survenant après administration du vaccin par voie orale.

Qu'il s'agisse d'absorption ou d'inhalation de liquide amniotique, l'atteinte du nouveau-né est le plus souvent, pendant plusieurs semaines, localisée. Cependant, les compte-rendus de vérifications anatomiques mentionnent quelquefois une atteinte discrète du foie, ou des ganglions, témoin d'une généralisation secondaire de l'affection ou d'un passage transdigestif du bacille de Koch.

Il n'est, en effet, pas exclu que la déglutition du liquide amniotique, parallèle à l'inhalation, soit à l'origine d'une diffusion hématogène à point de départ digestif, empruntant le système porte.

Eléments différentiels	Tuberculose d'origine hématogène	Tuberculose par inhalation de liquide amniotique
Maladie maternelle	Patente sérieuse (miliaire ou pleurésie)	Latente génitale
Atteinte du placenta	Toujours +	Pas obligatoire
Etat de l'enfant à la naissance	Retard de croissance intra-utérin Prématuré	Prématuré ou à terme mais sans retard de croissance intra-utérin
Intervalle libre	Limites extrêmes 0 à 54 jours, mais souvent réduit	Retardé de 26 à 75 j.
Signes cliniques	Dissémination hématogène primitive. Prédominance abdominale. Ictère.	Dissémination secondaire possible. Prédominance pulmonaire. Formes particulières : otite et adénite cervicale.

C/ - Les moyens de protection du foetus contre la maladie.

1) - La barrière placentaire.

La lésion et l'effraction du placenta sont des éléments déterminants du passage du bacille de Koch de la mère, à l'enfant.

Cependant, il existe de nombreux cas de tuberculose placentaire ulcéro-nécrotique, chez des mères atteintes de tuberculose aigue, mais sans atteinte du foetus.

Huguesdon (27) et Lesné (41) retrouvent des bacilles de Koch dans les espaces intervilleux, sans atteinte foetale. Grenville-Mathers (25) trouvent 31 virages de réactions tuberculiniques chez des femmes enceintes, et sur 31 cultures de placenta, 2 seulement contiennent du bacille de Koch. Quatre mois après la naissance, aucun enfant ne présente de lésions de tuberculose congénitale. Donc la barrière placentaire peut être efficace s'il n'y a pas de grosse effraction.

Seigal (58) a également évoqué la possibilité de protection de l'enfant, par des thrombis vasculaires, au niveau des zones infectées du placenta. Les thromboses des vaisseaux placentaires empêcheraient le passage des bacilles de Koch.

Lowenstein préconisa la ligature précoce du cordon, pour éviter la dissémination du germe dans l'organisme du nouveau-né, à l'accouchement.

2) - Rôle de l'oxygène.

On sait que la modification de tension en oxygène des tissus, peut exercer une influence sur le développement des germes : le bacille de Koch a besoin d'une forte oxygénation pour se multiplier et la tension en oxygène chez le foetus est inférieure à celle du corps maternel.

En effet, en 1944, Held et collaborateurs isolèrent le bacille de Koch dans le sang du cordon d'un enfant, né par césarienne, d'une mère atteinte d'une tuberculose miliaire et méningée, d'une haute gravité. Et l'enfant fut indemne.

On peut y voir également le rôle de l'immunité foetale.

3) - Les moyens de défense propres au foetus.

Rees (cité par (23)) confirme que l'injection de bacilles de Koch pendant la vie foetale entraîne une immunité de protection. Le foetus est donc loin d'être en état d'incompétence immunitaire. Il souffre plutôt d'une absence d'éducation et de stimulation immunitaire. Les courbes d'ascension du taux des anticorps sont, en effet, parallèles chez le prématuré et le nouveau-né à terme.

On sait que les moyens de défense contre la tuberculose sont liés, essentiellement, à l'immunité cellulaire et à l'action des lymphocytes sensibilisés. Ces défenses cellulaires anti-tuberculeuses n'interviennent que le 15ème jour de l'infection dans l'espèce humaine. Et, selon Paupe (47), les réactions inflammatoires sont normales, à partir du 4ème ou 5ème mois de vie foetale, donc au moment où le bacille de Koch peut traverser la barrière placentaire. Et la phagocytose peut, déjà, se faire dès la 20ème semaine, mais manquent certains éléments humoraux favorisant les opsomines.

Cette immunité de type cellulaire se développe parallèlement à une hypersensibilité retardée. Ce type d'immunité peut, parfaitement être réduit, mais son extériorisation, par les tissus cutanés ne se fait qu'avec un certain retard. L'observation de Delthil (15) est intéressante à cet égard puisque les réactions tuberculiniques étaient positives dès le 9ème jour de la vie.

De l'ensemble de ces faits, on peut déduire que le foetus dispose d'un moyen de défense propre contre l'infection tuberculeuse, et ce moyen peut être plus ou moins efficace.

D/ - Quelques problèmes particuliers.

Physiopathologie des otites. Chez le nouveau-né la trompe d'Eustache est courte, largement béante et en situation horizontale. Ceci permet au liquide amniotique d'accéder facilement à la caisse du tympan, et à l'antre. Wendt (Cité par Vaillaud (62)) a montré la présence de particules de liquide amniotique dans l'oreille moyenne, chez des enfants vivants ou mort-nés.

- La thrombopénie que l'on retrouve dans l'observation d'Echenne (16) et chez notre quatrième malade est majeure, (environ 30.000 plaquettes/mm3).

Selon Echenne, cette thrombopénie qui rétrocède parallèlement à la diminution de volume de la rate, évoque un mécanisme d'hypersplénisme.

Il semble, que cette thrombopénie relève, aussi bien d'un mécanisme central, que périphérique. Ce phénomène est fréquent dans toutes les infections, aussi bien virales que parasitaires et bactériennes du nouveau-né.

oOo

CHAPITRE VII

TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE CONGENITALE

Le traitement de la tuberculose congénitale se présente avec un double aspect, prophylactique et curatif.

- Le traitement prophylactique est important. Il nécessite, d'abord, le traitement de toute tuberculose évolutive, au cours de la grossesse. La stérilisation des foyers tuberculeux de la mère protège le foetus contre la maladie congénitale. Elle supprime le risque d'extension hématogène et la tuberculisation du liquide amniotique, voies de la contamination foetale.

Le choix des drogues est limité par les risques de toxicité pour le foetus. On emploie le plus souvent l'Isoniazide, la Rifampycine et l'Ethambutol. Certains produits sont peu recommandables : la Streptomycine en raison de sa toxicité pour la 8ème paire crânienne et la Kanamycine toxique pour le rein et également la 8ème paire crânienne. Quant aux Thioamides (Ethionamide, Prothionamide) les risques d'incidents digestifs et les vomissements qu'ils entraînent, en rendent l'utilisation difficile, pendant la grossesse.

Le traitement de la mère doit obéir aux lois habituelles de la chimiothérapie anti-tuberculeuse, à savoir utilisation conjointe de deux antituberculeux majeurs, à doses suffisantes et pendant la durée nécessaire à une guérison solide, en tenant compte, si possible, de l'antibiogramme.

A la naissance, la simple séparation du nouveau-né de sa mère s'impose-t-elle, et, est-elle suffisante ? La séparation n'est plus indispensable si la mère est correctement et régulièrement traitée, et si la recherche

de bacilles de Koch demeure chez elle négative. Mais, cela ne dispense pas de traiter l'enfant.

Nous citerons les travaux de Kendig (35) qui constate le développement d'une tuberculose congénitale dans près de la moitié des cas, d'enfants séparés de leurs mères traités pour une tuberculose pulmonaire et ayant des crachats stériles. C'est également ce qui est arrivé, dans notre deuxième observation.

Donc, dans la pratique, il paraît souhaitable de traiter les enfants des femmes atteintes de tuberculose hématogène (miliaire) ou d'une manifestation post-primaire (pleurésie), comme l'ont conseillé, Kaplan (31), Vaillaud (62), Avery (2) et d'autres auteurs.

Cette attitude est quelque peu en opposition avec les tendances actuelles de la pédiatrie néo-natale. Un traitement préventif systématique risque en effet de masquer une infection, ou de sélectionner un germe résistant, mais en matière de tuberculose, les inconvénients éventuels de la chimiothérapie, paraissent minimes, en regard du risque mortel qui menace l'enfant, et des séquelles pulmonaires que peut laisser un traitement efficace, mais prescrit plus tard.

On effectuera, dès la naissance, tous les prélèvements propres à assurer un diagnostic : notamment, examen bactériologique, mise en culture et inoculation au cobaye de fragments placentaires. On n'arrêtera le traitement chez l'enfant, que si tous les examens restent négatifs, après plusieurs semaines et si l'enfant paraît toujours indemne avec des tests tuberculiniques négatifs. On pourra alors, le vacciner par le B. C. G. et, le rendre à sa famille.

Il faut noter, comme l'on prouvé les observations de Grenet, que l'administration du B. C. G. à la naissance n'empêche pas le développement d'une tuberculose congénitale.

Dans le cas, de femmes ayant présenté une tuberculose et apparemment stabilisées, il semble utile de vérifier l'état des voies génitales, avant toute grossesse, par des biopsies de l'endomètre, vue la grande latence des endométrites tuberculeuses. Et après l'acccuchement, chaque fois que cela est pcssible, il faut examiner très soigneusement le placenta, les membranes et le liquide amniotique, tout en sachant que des lésions tuberculeuses du placenta, peuvent se rencontrer, avec un nouveau-né absolument indemne (Lesné (41)).

Pour des auteurs comme Kaplan (31) une tuberculose du placenta, ou de l'endomètre, constitue un argument solide, pour un traitement préventif avant toute manifestation clinique.

Reste le cas, où la mère et l'entourage, paraissent indemnes de toute affection tuberculeuse : la tuberculose génitale, isolée et latente a bien des chances de demeurer méconnue pendant la grossesse ; ce fut le cas de notre première observation et de la plupart, de celles, rapportées au cours de ces dernières années.

Le traitement curatif doit être entrepris dès que les signes cliniques ou radiologiques font suspecter une atteinte tuberculeuse du nouveau-né.

Nous avons jugé intéressant de rappeler les différents antituberculeux majeurs et mineurs dont nous disposons. Nous les présentons sous forme de tableau, avec leurs noms de spécialité, les voies d'introduction, les présentations, les posologies et les accidents qu'ils peuvent entraîner.

MEDICAMENTS ANTITUBERCULEUX

- I -

Antituberculeux majeurs	Noms de spécialités	Voies d'introduction habituelle	Présentations	Posologie enfant	Risques d'accidents
STREPTOMYCINE	Streptomycine Pantothénique [x]	I.M.	Ampoules 1 g	0,05 g/kg	8ème paire crânienne
I.N.H.	ISONIAZIDE [x] RIMIFON [x]	Orale	Comprimés 50 mg et 150 mg	0,010-0,020g/kg	Troubles neuro-psychiques
ETHIONAMIDE	TRECATOR [x]	Orale Rectale	Comp. 250 mg Suppo. 500 mg	0,015 - 0,025g/kg	Troubles digestifs et cutanéo-muqueux
RIFAMPYCINE	RIFADINE [x] RIMACTAN [x]	Orale	Gélules 300 mg	0,015 - 0,020 g/kg	Foie
ETHAMBUTOL	DEXAMBUTOL [x] NYAMBUTOL [x]	Orale	Dragées 250 mg Comp. 100-400mg	0,015 - 0,020 g/kg 0,015 g/kg	Oeil
PROTIONAMIDE	TREVINTIX [x]	Orale Rectale	Comp. 125-250mg Suppo. 500 mg	0,020 g/kg	Troubles digestifs et cutanéo-muqueux

Antituberculeux mineurs	Noms de spécialités	Voies d'introduction habituelle	Présentations	Posologie enf.	Risques d'accidents
P.A.S.	S.T.A. - P.A.S.*	IV	Flacons 500 ml 250 ml	0, 30 g/kg	Troubles digestifs
	B. P.A.S*	Orale	Dragées 0, 50 g Granulés : (1 mesure = 3 g)		
VIOMYCINE	PANTOVIOCINE*	IM	Ampoules 1 g	0, 30 g/kg	Atteinte rénale - VIIIe paire crânienne
KANAMYCINE	KAMYCINE Orale	Orale	Capsules 0, 50 g Comp. 0, 50 g Sirop sc. mesure = 0, 125 g gouttes (fl. cte gttes)= 8 ml= 2 g	0, 05 - 0, 10 g/kg	Atteinte rénale et atteinte VIIIe paire
	KAMYCINE inject.	IM	Flacon 1 g et 0, 50 g		Atteinte VIIIe paire crânienne
CYCLOSERINE	D. CYCLOSERINE	Orale	Comprimés 0, 25g	Très réduite	Accidents neurologiques possibles

Pour le traitement curatif de l'enfant, il est indispensable d'utiliser des associations médicamenteuses, comportant au moins deux antituberculeux majeurs. Les associations le plus souvent utilisées sont :

- Isoniazide et Ethambutol
- Isoniazide et Streptomycine
- Rifampycine et Ethambutol.

Ces traitements se heurtent à deux ordres de difficultés. S'ils sont administrés par voie orale, les risques de vomissement, rendent souvent le traitement incomplet. Et s'ils sont administrés par voie intra-musculaire, le caractère réduit des masses musculaires du nouveau-né limite très vite, les possibilités thérapeutiques, le traitement antituberculeux devant durer 18 mois à 2 ans.

Mais ce ne sont pas là les seuls problèmes.

Notre deuxième et notre quatrième observation montrent, que souvent, et dès le début, le traitement doit être assorti de l'admission dans un Service de Soins Intensifs, à cause de la détresse respiratoire.

Un problème particulier est soulevé à propos du traitement par les corticoïdes. L'indication des corticoïdes doit être nuancée. Il est incontestable que la corticothérapie a été bénéfique dans certaines observations. Elle permet de réduire les phénomènes inflammatoires et exsudatifs, permet une meilleure pénétration des médicaments dans les lésions, donc un traitement plus efficace. En effet, à deux reprises, nous avons noté dans les observations, un phénomène de rebond, à l'arrêt de la prednisone (Louchet (42)).

Nous avons relevé 8 cas traités par les corticostéroïdes sans compter nos 3 observations. Il s'agit presque toujours de la prednisone, prescrite à la dose de 1,5 à 2 mg/kg de poids.

Cependant, ce traitement anti-inflammatoire n'est pas dénué d'inconvénients. Gerbeaux et collaborateurs (22) signalaient en 1965, que le traitement stéroïdique pouvaient être dangereux dans les miliaires pulmonaires, chez les enfants âgés de moins de 6 mois. Ils ont, en effet, observé, le développement de collections gazeuses, avec les risques, que cela comporte. Et c'est précisément, ce que nous avons noté dans notre deuxième observation. Une première prescription de prednisone provoque la formation de bulles au niveau des poumons. On arrête la corticothérapie et après une amélioration de l'image radiologique, on reprend le traitement. Mais de nouvelles formations gazeuses apparaissent et font abandonner définitivement la corticothérapie chez ce malade.

Le traitement stéroïdique semble donc devoir être réservé aux cas de détresse respiratoire lorsque les phénomènes exsudatifs sont intenses, et avec les précautions indiquées : utilisation de prednisone ou méthylprednisone, à des doses suffisantes, sur la base de 2 mg par kg de poids, pendant une période s'étendant au-delà de la disparition des phénomènes inflammatoires, c'est-à-dire une ou deux semaines. La posologie doit être lentement dégressive, avant l'arrêt complet du traitement.

Résultats du traitement.

Avant l'ère de la chimiothérapie, pour les cas de tuberculose congénitale, il n'y avait qu'une issue possible, la mort.

Depuis les progrès thérapeutiques, les cas de guérison augmentent. Nous avons relevé 23 enfants guéris sur 27 cas traités, sans compter nos 3 observations : 8 enfants ont été traités par la Streptomycine, seule, les autres ont bénéficié d'une polychimiothérapie.

Dans la plupart des cas, il n'y a pas de séquelles. Plus le traitement est précoce et plus les résultats sont meilleurs. Donc tout doit être fait, pour assurer un diagnostic précoce.

o0o

CONCLUSION

A propos de 4 observations de tuberculose congénitale, nous avons envisagé les aspects évolutifs de cette maladie et abordé certains problèmes particuliers. Nous nous sommes penchés plus spécialement sur les aspects physiopathologiques et les indications thérapeutiques. Trois de nos cas ont été suivis dans le Service de notre Maître le Professeur Gerbeaux à l'Hôpital Trousseau (Paris) et ont guéri par le traitement antituberculeux institué.

Il s'agit de :

1) - Christine G. âgée de 2 mois et hospitalisée pour un épisode de détresse respiratoire fébrile. Le diagnostic de tuberculose a pu être évoqué devant l'image radiologique de miliaire et étayé par la positivité des tests tuberculiniques et la présence de bacilles de Koch dans le liquide des tubages gastriques. Chez la mère, s'est déclarée en post-natal, et 21 jours après une biopsie de l'endomètre, une péritonite d'aspect macroscopique tuberculeux. Aucune tuberculose pulmonaire bacillifère n'a été retrouvée dans l'entourage immédiat de l'enfant.

Le diagnostic de tuberculose congénitale est donc valable. L'enfant fut traité avec succès par Streptomycine Isoniazide et Prednisone.

Samuel B... naît d'une mère présentant une miliaire tuberculeuse diagnostiquée et traitée 14 jours avant l'accouchement. Ceci retarde vraisemblablement l'apparition des signes cliniques chez le nouveau-né, qui est d'abord placé sous simple surveillance clinique. Au 15ème jour, la maladie devient apparente et l'état de l'enfant nécessite une hospitalisation dans une Unité de Soins Intensifs. L'évolution de cette tuberculose congénitale hématogène est émaillée d'accidents très graves et de problèmes thérapeutiques. La Rifampycine et le Treventix sont mal tolérés. Le bacille de Koch isolé, est peu sensible à l'Isoniazide, mais sensible à l'Ethambutol et à la Viomycine. Enfin l'apparition de formations bulleuses aux examens radiologiques, nécessite, à deux reprises, l'arrêt de la corticothérapie. La guérison s'est faite, mais au prix d'un certain degré de fibrose qu'il nous reste à apprécier par les épreuves fonctionnelles pulmonaires.

Stéphane A... est hospitalisée à 2 mois pour une deshydratation aigue avec dyspnée. Le diagnostic de tuberculose est soulevé devant l'image de miliaire à gros grains, avec une importante adénopathie interbronchique. La mère a présenté une pleurésie sérofibrineuse au 5ème mois de grossesse. Neuf tubages gastriques ont été négatifs. L'enfant a été isolé 40 jours, puis remis à sa mère, devant la négativité de l'enquête. Trois semaines après, se déclare une miliaire tuberculeuse.

Cette tuberculose congénitale est vraisemblablement hématogène. L'évolution est favorable. L'enfant est encore sous traitement antituberculeux actuellement (6ème mois).

Notre 4ème observation est particulière car le diagnostic n'est fait qu'à l'autopsie, chez un enfant, dont l'affection a pris une allure très trompeuse.

Jean-Pierre D... né au 7ème mois de grossesse est dirigé dans un Service de Prématurés. Il développe une insuffisance respiratoire qui nécessite son séjour dans une Unité de Soins Intensifs. L'aspect radiologique des lésions fait évoquer un syndrome de Mikity Wilson. Cependant, on ne trouve d'explication, ni à l'importante splénomégalie, ni à la thrombopénie. A la vérification anatomique, le diagnostic de tuberculose congénitale est fait.

Sur les quelques 300 observations de tuberculose congénitale, signalées dans la littérature, nous en avons relevé 27 qui ont été traitées et pour lesquelles nous avons trouvé des renseignements suffisants concernant le traitement. Ces cas ont été observés depuis l'avènement d'une chimiothérapie efficace : 23 cas sur 27 ont survécu, sans compter nos 3 observations personnelles.

Nous avons rappelé l'essentiel des différents aspects cliniques de la tuberculose congénitale avec ses deux formes essentielles : la forme abdominale et la forme pulmonaire.

Deux caractères cliniques méritent d'être retenus, en raison de leur incidence physiopathologique : il s'agit de l'otite (14cas signalés) et de la thrombopénie (2 observations dont 1 cas personnel).

Les éléments concernant la maladie maternelle ont été examinés : tuberculose miliaire hématogène ou pleurésie tuberculeuse et tuberculose génitale.

Quant à la physiopathologie, nous avons envisagé 4 points :

- la pénétration de l'agent microbien dans l'organisme foetal : voie hématogène ou inhalation amniotique, le développement de la maladie foetale,

les moyens de protection du foetus contre celle-ci. A ce propos il faut souligner que la tuberculose hématogène de la femme enceinte n'entraîne pas obligatoirement l'infection du foetus et que la survenue d'une lésion placentaire conditionne celle-ci. La connaissance de l'immunité cellulaire du foetus reste encore limitée. Elle existe pourtant, puisque dans certaines observations, l'allergie, témoin de l'hypersensibilité retardée est apparue très tôt dans la vie, avant les délais habituels de la phase dite anté-allergique (9 jours dans une observation).

Pour terminer cette étude physiopathologique, nous avons analysé les mécanismes de survenue de l'otite et de la thrombopénie.

L'analyse des résultats du traitement montre qu'il y a 2 problèmes à envisager. Le problème de l'enfant apparemment sain, né de mère tuberculeuse : il doit être traité sous surveillance étroite, jusqu'à ce que les examens complémentaires et notamment l'étude du placenta ait permis d'éliminer la notion de contamination foetale.

Par ailleurs, le traitement curatif de la tuberculose congénitale avérée, obéit aux lois générales de la chimiothérapie anti-tuberculeuse. Il est assorti de difficultés inhérant aux problèmes de l'absorption digestive et du traitement par voie intra-musculaire à ces âges précoces.

L'indication de la corticothérapie doit être prudente.

Le fait d'avoir observé en peu de temps 4 cas de tuberculose congénitale dans un pays où la tuberculose infantile a considérablement régressé ces dernières années, montre bien que cet aspect de la maladie, souvent très trompeur, peut encore échapper au dépistage systématique, égarer le clinicien et on ne saurait la considérer comme une maladie historique.

oOo

Vu, le Président de Thèse
Pr. GERBEAUX

Vu, le Doyen de la Faculté
Pr. LOYGUE

Vu et Permis d'Imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris
R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - AMICK F.E., ALDEN M.W. et SWEET L.K.

Congenital tuberculosis.
Pediatrics 1950, 6, 384.

2 - AVERY M.E., et WOLFSDORF J.

Diagnosis and treatment : Approaches to newborn infants of tuberculous mothers.
Pediatrics 42, 519-522, Sept. 1968.

3 - BARON F., ALISON M., CABANNE F. et LEBLANC M.

Gazette médicale de France - 1, 4, 1966.

4 - BEITZKE H.

Uberdie angeborene-Tuberkulosis Infektion.
Ergbern ger Tuberk Forsch, 7, 1, 1935.

5 - BETHENOD M., NIVELON J.L. et PICAUD J.

Tuberculose congénitale par inhalation amniotique. Guérison.
Ann. Péd. (Sem. Hôp. Paris).
2 Déc. 1965, 41, n° 50/12, 2888/P. 768-2891/P. 771.

6 - BLACKALL P.B.

Tuberculose : infection maternelle du nouveau-né.
Med. J. Australia, 22 Nov. 1969, 56, n° 21, 1055-1058, 6 fig.

7 - BRET A.J., COUPE C., LEGROS R. et MITARD V.

Tuberculose congénitale, tuberculose endométriale de la mère, découverte grâce à l'apparition d'une adénite cervicale suppurée chez l'enfant.
Bull. Fed. Gynec. Obstet. Franç. 1956, 8, 575.

8 - CALMETTE A., COUVELAIRE A., VALTIS J., LACOMME M., et SAEN A.

Sur la présence de l'ultravirus tuberculeux dans le liquide amniotique d'un oeuf extrait par hystérectomie chez une femme atteinte de tuberculose pulmonaire.
Bull. Acad. Nation. (Paris) 1929, 102, 93.

9 - CHESSEBEUF L., HERARD J., GARCHER J.

J. Franç. O. R. L. Un cas de tuberculose auriculaire chez un nouveau-né. 1966, 15, 643.

10 - CORNER B.D., BROWN N.J.

Congenital tuberculosis. Report of a case with necropsy findings in mother and child.
Thorax 10, 99, 1955.

11 - DAEHLER C.

Cinq cas de tuberculose congénitale. Possibilité de grande stérilisation par traitement intensif précoce dans un cas de tuberculose congénitale par voie de déglutition.
Beitr. Klin. Tub., 1969, 139, n° 1, 40-59.

12 - DEBRE R., FURIET-LAFORET et ROYER P.

Tuberculose congénitale transplacentaire à forme ictérique.
Arch. Franç. Péd. 1948, 5, n° 3, 225-231., 5 fig.

13 - DELAITRE R. et coll.

Tuberculose congénitale (à propos de 3 observations).
Arch. Franç. Péd. Fév. 1969, 26, n° 2, 239.

14 - DELAITRE R., AUFAURE, MIGNEN et COLLIN.

Tuberculose néo-natale chez une enfant née de mère atteinte de méningite tuberculeuse.
Arch. Franç. Péd., Fév. 1969, 26, n° 2, 240.

15 - DELTHIL P., PERETTI (M. de) de la ROCCA et THEVENIER S.

Tuberculose congénitale.
Arch. Franç. Péd. 1952, 9, 10, 1045-1048.

16 - ECHENNE B., ASTRUC J. et BRUNEL D.

La tuberculose congénitale.
J. Méd. Montpellier, Nov. 1970, 5, n° 9, 441-444.

17 - FLAMM H.

Die pränatalen Infektionen des Menschen unter besonderer Berüksichtung von Pathogenese und Immunologie. Stuttgart. G. Thierne Verlag - 1959.

18 - FONTAN A., VERGER P., BATTIN J.J. et MARTIN C.

La tuberculose congénitale. Contamination transplacentaire et par inhalation. Rôle de la tuberculose maternelle latente de l'endomètre ou de l'appareil urinaire.
J. Méd. Bordeaux, 1962, 139, 32.

19 - FONTAN A. et coll.

Tuberculose congénitale, contamination probable par voie endobronchique.
Arch. Franç. Péd. Paris 1961, 18, 8, 1088.

20 - FOUQUET J.

Tuberculose congénitale. Méd. Infantile, 1961, 68, n° 10, 35-46.

21 - FRINDEL-BEERBRAYER E. (Mme).

Contribution à l'étude de la tuberculose congénitale. A propos d'une observation personnelle.
Nourrisson, Janv. Fév. 1958, 46, n° 1, 31-38.

22 - GERBEAUX J., BACULARD A., COUVREUR J.

Primary tuberculosis in childhood. Indications and contra indications for corti corteroid therapy : Observations on 577 cases.
Amer. J. Dis Child 110, 507, 1965.

23 - GILLOT F. et BODIN G.

Etiologie et voie de l'infection néonatale.
XXIème Congrès Ass. des Péd. de Langue Franç. L'Expansion édit. 1967, 3, 71.

24 - GONDZIK M. et KORNAK R.

Tuberculose rénale, cause d'une tuberculose congénitale.
Zschr. Urol. Sept. 1967, 60 n° 9, 605-607.

25 - GRENVILLE-MATHERS W.C., HARRIS H.J., TRENCHARD.

Tuberculosis Primary Infection in Pregnancy Tubercle (London) 1960, 41, 181.

26 - GRUN G., LANDES P., OLIVE D. et VERT P.

Tuberculose congénitale chez un prématuré décédé de détresse respiratoire.
Ann. Péd. (Semaine Hôp. Paris), 2 Mars 1970, 46, n° 11/3, 747/P. 203-750/P.206.

27 - HUGUESDON R.

La tuberculose congénitale.
Arch. Dis. Child. Sept. 1946 21 n° 107, 121-138, 12 fig.

28 - JENTGENS H.

Zür Frage der Komatalen Tuberkulös.
Tuberkulosearzt, 8,479, 1963.

29 - KAPLAN M.

La tuberculose congénitale. Rev. Praticien, 11 Déc. 1958, 8, n° 32, 3669-3676, 5 fig.

30 - KAPLAN M., GRUMBACH R., et DUCAS P.

La tuberculose congénitale. Réflexions à propos de 2 cas illustrant les deux aspects anatomiques et pathogéniques de cette affection.
Sem. Hôp. Paris, 22 Nov. 1954, 30, n° 74-75, 271-277.

31 - KAPLAN M., GRUMBACH R. et NATAF P.

Réflexions à propos d'un nouveau-né de tuberculose par inhalation.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, 1955, 71, n° 17, 18, 660-669.

32 - KAPLAN M.

Notions nouvelles sur la tuberculose congénitale. Hôpital, Mars 1956, 44, n° 655 bis, 117-122.

33 - KAPLAN M. et coll.

Tuberculose congénitale due à une endométrie tuberculeuse chez la mère. Guérison bactériologique. Mort par insuffisance respiratoire. Ann. Péd. (Suppl. Sem. Hôp. Paris)
24 Mars 1960, n° 14/3, 134-142, 16 fig.

34 - KENDIG E.L. et RODGERS W.L.

La tuberculose dans la période néo-natale.
Am. Rev. Tub., Mars 1958, 71, n° 3, 418-422.

35 - KOUTSOULIERIS E. et KASLARIS E.

Tuberculose congénitale.
Arch. Dis. Child., Août 1970, 45, n° 242, 584-586.

36 - LELONG M.

L'enfant issu de parents tuberculeux. Etude critique de l'hérédité tuberculeuse. Thèse Paris 1925.

37 - LELONG M., ALISON F., MEYER B., et CELERS-BOURRISLOW J.

Essais de traitement de la tuberculose du nouveau-né dès la période anti-allergique.
Arch. Franç. Péd., 1954, 11, n° 8, 895-897.

38 - LELONG M., ROSSIER A., LE TAN VINH et GUYON G.

La miliaire primaire du nouveau-né, tuberculose pulmonaire par aspiration amniotique.
Arch. Franç. Péd., 1955, 12 n° 1, 1-19, 7 fig.

39 - LEMOINE D.C.M.

Sur un cas de tuberculose congénitale localisée aux poumons. (essai d'interprétation).
Thèse Paris, Mai 1953, n° 348, 33.

40 - LESNE E., CAYLA, ROCHE et ALLARD.

Tuberculose congénitale transplacentaire avec méningite guérie par la Streptomycine. Sem. Hôp. Paris, 14 Sept. 1949, 25, n° 68, 2803-2804.

41 - LESNE E., CAYLA A., LICHTENBERGER, ROCHE J.

Tuberculose du placenta chez une femme atteinte de granulie : naissance d'un enfant normal, indemne de toute infection tuberculeuse. Valeur de la barrière placentaire.
Arch. Franç. de Péd., 1951, 8, 753.

42 - LOUCHET E. et coll.

Tuberculose congénitale à forme broncho-pneumonique.
Marseille Méd., 1971, 108, n° 10, 673-677.

43 - MARTIN Cl., BEAUVIEUX Y.J. et BILDSTEIN G.

Sur un cas de tuberculose congénitale amniotique guérie. Bordeaux Méd., Juin 1968, 1, n° 6, 1254-1256. Arch. Franç. Péd., Août-Sept. 1968, 25, n° 7, 834-835.

44 - MARTROU N. et P.

Sur trois cas de tuberculose transplacentaire du nourrisson.
Nourrisson, Mars-Av., 1950, 38, n° 2, 79-84.

45 - MILLER F.J. W., SEAL R.M.F., TAYLOR M.D.

Tuberculosis in children. J. et A. CHURCHILL
London 1963, 466.

46 - MICKLESON K.N.P. et KIRP G.M.

Tuberculose congénitale. Rapport d'un cas. New Zealand Med.
J. Juin 1967, 66, 383, in Internat. Med. Dig., Déc. 1967, 83,
n° 12, 553.

47 - PAUPE J. et MEYER B.

L'infection du nouveau-né , moyens de défense contre l'infection.
XXIème Congrès. Ass. Pédiat. langue Franç.
L'expansion édit. 1967, 3, 139.

48 - "Perspectives en phtisiologie". Les tuberculoses congénitales.
Concours méd. 23 Déc. 1950, 72, n° 51, 4017-4018.

49 - RAIMONDI A., URQUIJO C., LATIENDA R.

Tres nuevos casos de tuberculosis congenita.
Arch. Argent. Tisiol. 1943, 8, 214.

50 - RAKOTOFIRINGA.

A propos d'une tuberculose pulmonaire aigue du nouveau-né.
Thèse Paris 1969, n° 1169, 39 pages.

51 - RAVINA J. et DAUNAY J.J.

A propos d'un cas de tuberculose congénitale.
Bull. Féd. Soc. Gyn. obst., 1955, 7, n° 4, 411-413.

52 - REICHLE et WHEELOCK.

Aspiration type of congenitel tuberculosis.
Arch. of Pathol., 1939, 28, 799.

53 - RICHON J., RIBON M., LANDES P., PETRY J.M. et SIMON G.

A propos d'une observation de tuberculose maternelle et foetale
généralisée.
Bull. Fed. Soc. Gynec. Obstét. Franç, Av. Mai 1970, 22, n° 2
226-230.

54 - ROMAGNY G., FONTVIELLE J. et ESCLANGON (Melle).

Tuberculose congénitale à forme pulmonaire. Réaction méningée. Guérison par les antibiotiques. Pédiatrie, 1956, 11, n° 5, 594-598.

55 - ROSSIER A. et ROUSSEL A.

Tuberculose congénitale. Deux cas chez des nouveau-nés prématurés. B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1954, 70, n° 19-20, 667-679.

56 - SCHMIDT-ROHR H.

Un cas de tuberculose congénitale avec issue favorable. Zschr. Kinderh., 1953, 72, n° 4, 339-408, 3 fig;

57 - SEEGERS J.

Die Beziehungen der Lungentuberkulose, zu Schwangerschaft und Geburt. Geburtsh. u. Frauenheilk 1954, 14, 197.

58 - SEIGAL M., SINGER B.

Occurence of tubercle bacilli in blood of the ombilical cord and in the newborn infants of tuberculosis mother. Amer J. Dis. Child. 50, 636-1935.

59 - STENER B. et PEISZ J.

Diagnostic et traitement de la tuberculose congénitale. Acta Paediat. Hungarica, 1964, 5, 391.

60 - TODD R.

Mc L. Congenital tuberculosis. Report of a case with unusual feature. Tubercle London 41, 71, 1960.

61 - VAILLAUD J.C., SABATINI R., FAROUZ S. et SARROUY C.

Un cas de tuberculose congénitale à début otitique. Pédiatrie, Sept. 1967, 22, n° 6, 719-720.

62 - VAILLAUD J.C. et SARROUY Ch.

Les aspects actuels de la tuberculose congénitale. Revue de la littérature à propos d'un cas à début otitique. Poumons et coeur, 1968, 24, n° 2, 209-227.

63 - VAILLAUD J.C., OUDOT J. et VAILLAUD C. (Mme).

Notions actuelles de la tuberculose congénitale (à propos d'un cas chez un nourrisson de 40 jours).
Nice méd. Sept. Oct. 1968, 6, 169-172.

64 - VOYCE M.A. et HUNT A.C.

Tuberculose congénitale. Arch. Dis. Child. Juin 1966, 41, n° 217, 299-300.

65 - WEINGARTNER L.

Aspiration de liquide amniotique comme cause de tuberculose congénitale.

Tuberkuloseartz, Juil. 1953, 7, n° 7, 411-418, 5 fig.

o0o